

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Tyverb 250 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát lapatinib-ditosylátu, čo zodpovedá 250 mg lapatinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oválne, bikonvexné, žlté filmom obalené tablety s označením „GS XJG“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Tyverb je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s karcinómom prsníka, ktorých tumory vykazujú nadmernú expresiu HER2 (ErbB2);

- v kombinácii s kapecitabínom pre pacientov s pokročilým alebo metastatickým ochorením s progresiou po predchádzajúcej liečbe, ktorá musela zahŕňať antracyklíny a taxány a liečbu metastáz trastuzumabom (pozri časť 5.1).
- v kombinácii s trastuzumabom pre pacientov s metastatickým ochorením s negatívnou hormonálnych receptorov, ktoré progredovalo počas predchádzajúcej (predchádzajúcich) liečby (liečieb) trastuzumabom v kombinácii s chemoterapiou (pozri časť 5.1).
- v kombinácii s inhibítorom aromatázy pre postmenopauzálne ženy s metastatickým ochorením s pozitívnou hormonálnych receptorov, u ktorých v súčasnosti nie je plánovaná chemoterapia. Pacientky v registračnej štúdii neboli predtým liečené trastuzumabom ani inhibítorom aromatázy (pozri časti 4.4 a 5.1). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti tejto kombinácie v porovnaní s trastuzumabom v kombinácii s inhibítorom aromatázy v tejto skupine pacientov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Tyverbom môže začať iba lekár so skúsenosťami v podávaní protinádorových liekov.

Tumory s nadmernou expresiou HER2 (ErbB2) sú definované prostredníctvom IHC3+ alebo IHC2+ s amplifikáciou génu alebo so samotnou amplifikáciou génu. Stav HER2 sa má určiť s použitím presných a validovaných metód.

#### Dávkovanie

#### Podávanie kombinácie Tyverbu/kapecitabínu

Odporúčaná dávka Tyverbu je 1 250 mg (t.j. päť tabliet) pravidelne jedenkrát denne.

Odporúčaná dávka kapecitabínu je 2 000 mg/m<sup>2</sup>/deň užívaná v 2 dávkach s 12-hodinovým časovým odstupom v 1. – 14. deň v rámci 21-dňového cyklu (pozri časť 5.1). Kapecitabín sa má užívať s jedlom alebo do 30 minút po jedle. Prečítajte si, prosím, úplnú informáciu o preskripcii kapecitabínu.

#### Podávanie kombinácie Tyverbu/trastuzumabu

Odporúčaná dávka Tyverbu je 1 000 mg (t.j. štyri tablety) pravidelne jedenkrát denne.

Odporúčaná dávka trastuzumabu je 4 mg/kg podaná formou intravenózne nárazovej dávky a následne 2 mg/kg intravenózne raz za týždeň (pozri časť 5.1). Prečítajte si, prosím, úplnú informáciu o preskripcii trastuzumabu.

#### Podávanie kombinácie Tyverbu/inhibítora aromatázy

Odporúčaná dávka Tyverbu je 1 500 mg (t.j. šesť tabliet) pravidelne jedenkrát denne.

Prečítajte si, prosím, úplnú informáciu o preskripcii súbežne podávaného inhibítora aromatázy so zameraním sa na údaje o dávkovaní.

#### Odloženie podania dávky a zníženie dávky

##### *Srdcové príhody*

Podávanie Tyverbu sa má prerušiť u pacientov s príznakmi súvisiacimi so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory (EFLK), ktoré sú podľa bežných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) 3. alebo vyššieho stupňa alebo u pacientov, ktorých hodnota EFLK klesne pod dolnú hranicu referenčného rozpätia pracoviska (pozri časť 4.4). Tyverb sa môže znovu začať podávať v zníženej dávke (750 mg/deň, keď sa podáva s trastuzumabom, 1 000 mg/deň, keď sa podáva s kapecitabínom, alebo 1 250 mg/deň, keď sa podáva s inhibítorom aromatázy) najskôr po 2 týždňoch a ak je hodnota EFLK normalizovaná a pacient asymptomatický.

##### *Intersticiálna choroba pľúc / pneumonitída*

Podávanie Tyverbu sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyskytnú pľúcne príznaky 3. alebo vyššieho stupňa podľa NCI CTCAE (pozri časť 4.4).

##### *Hnačka*

Podávanie Tyverbu sa má prerušiť u pacientov s hnačkou, ktorá je podľa NCI CTCAE 3. stupňa alebo 1. alebo 2. stupňa s komplikovanými prejavmi (stredne závažné až závažné brušné kŕče, nauzea alebo vracanie vyššie alebo rovné 2. stupňu podľa NCI CTCAE, znížený výkonnostný stav, horúčka, sepsa, neutropénia, zjavné krvácanie alebo dehydratácia) (pozri časti 4.4 a 4.8). Tyverb sa môže znovu začať podávať v nižšej dávke (zníženej z 1 000 mg/deň na 750 mg/deň, z 1 250 mg/deň na 1 000 mg/deň alebo z 1 500 mg/deň na 1 250 mg/deň), keď sa hnačka zmierni na 1. alebo nižší stupeň. Podávanie Tyverbu sa má trvalo ukončiť u pacientov s hnačkou 4. stupňa podľa NCI CTCAE.

##### *Iné toxicity*

Ukončenie alebo prerušenie podávania Tyverbu sa môže zväziť, keď u pacienta vznikne toxicita vyššia alebo rovná 2. stupňu podľa NCI CTCAE. Podávanie sa môže znovu začať, keď dôjde k zmierneniu toxicity na 1. alebo nižší stupeň, a to dávkou 1 000 mg/deň, keď sa podáva s trastuzumabom, 1 250 mg/deň, keď sa podáva s kapecitabínom, alebo 1 500 mg/deň, keď sa podáva s inhibítorom aromatázy. Ak sa toxicita opäť objaví, Tyverb sa má znovu začať podávať v nižšej dávke (750 mg/deň, keď sa podáva s trastuzumabom, 1 000 mg/deň, keď sa podáva s kapecitabínom, alebo 1 250 mg/deň, keď sa podáva s inhibítorom aromatázy).

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť, pretože nie sú skúsenosti s použitím Tyverbu v tejto skupine pacientov (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

Podávanie Tyverbu sa má ukončiť, ak sú zmeny funkcie pečene závažné a pacienti nemajú byť opätovne liečení (pozri časť 4.4).

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Tyverb začať podávať opatrne kvôli zvýšenej expozícii lieku. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii údaje dostatočné na to, aby bolo možné poskytnúť odporúčanie pre úpravu dávky (pozri časť 5.2).

### Starší pacienti

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Tyverbu/kapecitabínu a Tyverbu/trastuzumabu u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov.

V klinickej štúdii fázy III s Tyverbom v kombinácii s letrozolom bolo 44 % z celkového počtu pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s pozitívnou hormonálnych receptorov (Populácia všetkých randomizovaných pacientok  $n = 642$ ) vo veku  $\geq 65$  rokov. Medzi týmito pacientkami a pacientkami vo veku  $< 65$  rokov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti a bezpečnosti kombinácie Tyverbu a letrozolu.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tyverbu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Tyverb je určený na perorálne použitie.

Denná dávka Tyverbu sa nemá rozdeliť. Tyverb sa má užívať buď aspoň jednu hodinu pred jedlom, alebo aspoň jednu hodinu po jedle. Aby sa minimalizovala variabilita u jednotlivého pacienta, podávanie Tyverbu sa má štandardizovať vzhľadom na príjem jedla, napríklad má sa vždy užívať jednu hodinu pred jedlom (informácie o absorpcii, pozri časti 4.5 a 5.2).

Vynechané dávky sa nemajú nahrádzať a dávkovanie má pokračovať ďalšou naplánovanou dennou dávkou (pozri časť 4.9).

Je potrebné si prečítať úplnú informáciu o preskripcii súbežne podávaného lieku so zameraním sa na príslušné údaje o jeho podávaní, vrátane znížení dávky, kontraindikácií a bezpečnostných informácií.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Údaje preukázali, že Tyverb v kombinácii s chemoterapiou je menej účinný ako trastuzumab v kombinácii s chemoterapiou.

## Srdcová toxicita

Použitie lapatinibu je spojené s hláseniami o znížení EFLK (pozri časť 4.8). Lapatinib nebol hodnotený u pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním. Opatrnosť je potrebná pri podávaní Tyverbu pacientom s ochoreniami, ktoré by mohli poškodiť funkciu ľavej komory (vrátane súbežného podávania potenciálne kardiotoxických liekov). Vyšetrenie funkcie srdca, vrátane stanovenia EFLK, má byť vykonané u všetkých pacientov pred začiatkom liečby Tyverbom, aby sa zabezpečilo, že pacient má východiskovú hodnotu EFLK, ktorá je v rámci referenčného rozpätia pracoviska. Počas liečby Tyverbom sa má pokračovať vo vyšetrovaní EFLK, aby sa zabezpečilo, že hodnota EFLK neklesne na neprijateľnú úroveň (pozri časť 4.2). V niektorých prípadoch môže byť pokles EFLK závažný a viesť k srdcovému zlyhaniu. Hlásené boli smrteľné prípady, ale kauzalita úmrtí nie je jasná. V štúdiách vykonaných v rámci programu klinického vývoja lapatinibu boli srdcové príhody vrátane zníženia EFLK hlásené približne u 1 % pacientov. Symptomatické zníženie EFLK bolo pozorované približne u 0,3 % pacientov, ktorí užívali lapatinib. Keď však bol lapatinib podávaný v kombinácii s trastuzumabom v liečbe metastáz, výskyt srdcových príhod vrátane zníženia EFLK bol vyšší (7 %) oproti skupine so samotným lapatinibom (2 %) v pivotnom skúšaní. Srdcové príhody pozorované v tejto štúdii boli porovnateľnej povahy a závažnosti ako srdcové príhody v minulosti pozorované pri lapatinibe.

U pacientov s pokročilými solídnymi tumormi sa v cielej placebom kontrolovanej štúdii s prekríženým dizajnom preukázalo od koncentrácie závislé zvýšenie QTc intervalu.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní Tyverbu pacientom v situáciách, ktoré by mohli viesť k predĺženiu QTc intervalu (vrátane hypokaliémie, hypomagneziémie a vrodenej syndrómu predĺženého QT intervalu), pri súbežnom podávaní iných liekov, o ktorých sa vie, že vyvolávajú predĺženie QT intervalu alebo v prípadoch zvýšenia expozície lapatinibu, ako napríklad súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4. Hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu je potrebné korigovať ešte pred začiatkom liečby. Pred podaním a následne po jednom až dvoch týždňoch od začiatku liečby Tyverbom sa má spraviť EKG vyšetrenie s meraním QT intervalu. V prípade klinickej potreby treba tiež zvážiť EKG vyšetrenie, napr. ak sa začne podávať súbežná liečba, ktorá môže ovplyvniť QT alebo môže byť v interakcii s lapatinibom.

## Intersticiálna choroba pľúc a pneumonitída

Použitie lapatinibu je spojené s hláseniami o pľúcnej toxicite zahŕňajúcej intersticiálnu chorobu pľúc a pneumonitídu (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní kvôli príznakom pľúcnej toxicity (dyspnoe, kašeľ, horúčka) a liečba sa má ukončiť u pacientov, u ktorých vzniknú príznaky toxicity 3. alebo vyššieho stupňa podľa NCI CTCAE. Pľúcna toxicita môže byť závažná a viesť k zlyhaniu dýchania. Hlásené boli smrteľné prípady, ale kauzalita úmrtí nie je jasná.

## Hepatotoxicita

Pri používaní Tyverbu sa vyskytla hepatotoxicita a v zriedkavých prípadoch môže byť smrteľná. Hepatotoxicita sa môže vyskytnúť po niekoľkých dňoch až mesiacoch od začiatku liečby. Na začiatku liečby majú byť pacienti informovaní o možnej hepatotoxicite. Funkcia pečene (transaminázy, bilirubín a alkalická fosfatáza) sa má monitorovať pred začiatkom liečby a následne v mesačných intervaloch, alebo podľa klinickej potreby. Podávanie Tyverbu sa má ukončiť, ak sú zmeny funkcie pečene závažné a pacienti nemajú byť opätovne liečení. Pacienti, ktorí sú nosičmi HLA alel DQA1\*02:01 a DRB1\*07:01 sú vystavení zvýšenému riziku hepatotoxicity súvisiacej s Tyverbom. V rozsiahlom, randomizovanom klinickom skúšaní s Tyverbom v monoterapii (n = 1 194) bol kumulatívny výskyt závažného poškodenia pečene (hodnota ALT nad 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia, 3. stupeň podľa NCI CTCAE) po 1 roku liečby celkovo 2,8 %. Kumulatívny výskyt u nosičov alel DQA1\*02:01 a DRB1\*07:01 bol 10,3 % a u osôb, ktoré nosičmi neboli, bol 0,5 %. Nosičstvo rizikových HLA alel je bežné (15 až 25 %) v belošskej, ázijskej, africkej a hispánskej populácii, ale nižšie (1 %) v japonskej populácii.

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Tyverbu pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene a pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Hnačka

Počas liečby Tyverbom bol hlásený výskyt hnačky, vrátane ťažkej hnačky (pozri časť 4.8). Hnačka môže byť potenciálne život ohrozujúca, ak je sprevádzaná dehydratáciou, renálnou insuficienciou, neutropéniou a/alebo nerovnováhou elektrolytov a hlásené boli smrteľné prípady. Hnačka sa zvyčajne vyskytuje v krátkom čase po začatí liečby Tyverbom, pričom takmer u polovice pacientov s hnačkou sa prvýkrát objavila do 6 dní. Hnačka zvyčajne trvá 4 - 5 dní. Hnačka vyvolaná Tyverbom je zvyčajne nízkeho stupňa, pričom ťažká hnačka 3. a 4. stupňa podľa NCI CTCAE sa vyskytla u < 10 % a < 1 % pacientov, v uvedenom poradí. Na začiatku liečby je potrebné zistiť charakter stolice pacienta a všetky ďalšie príznaky (napr. horúčka, kŕčovitá bolesť, nauzea, dávenie, závraty a smäd), aby bolo možné identifikovať zmeny počas liečby a odhaliť pacientov so zvýšeným rizikom hnačky. Pacientom treba dať pokyn, aby ihneď hlásili akúkoľvek zmenu v charaktere stolice. V potenciálne ťažkých prípadoch hnačky sa môže zväziť stanovenie počtu neutrofilov a meranie telesnej teploty. Je dôležitá proaktívna liečba hnačky antidiaroidami. Ťažké prípady hnačky môžu vyžadovať perorálne alebo intravenózne podanie elektrolytov a tekutín, použitie antibiotík akými sú fluorochinolóny (najmä ak hnačka pretrváva viac ako 24 hodín, ak je prítomná horúčka, alebo neutropénia 3. alebo 4. stupňa) a prerušenie alebo ukončenie liečby Tyverbom (pozri časť 4.2 - odloženie podania dávky a zníženie dávky - hnačka).

### Závažné kožné reakcie

Počas liečby Tyverbom boli hlásené závažné kožné reakcie. V prípade podozrenia na multiformný erytém alebo život ohrozujúce reakcie, akými sú Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (napr. progresívna kožná vyrážka často s pl'uzgiermi alebo slizničnými léziami), sa má liečba Tyverbom ukončiť.

### Súbežná liečba inhibítormi alebo induktormi CYP3A4

Je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe induktormi CYP3A4 kvôli riziku zníženej expozície lapatinibu (pozri časť 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe silne účinnými inhibítormi CYP3A4 kvôli riziku zvýšenej expozície lapatinibu (pozri časť 4.5).

Počas liečby Tyverbom je potrebné vyhnúť sa konzumácii grapefruitovej šťavy (pozri časť 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Tyverbu s perorálne podávanými liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a/alebo CYP2C8 (pozri časť 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu látok, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka, pretože to môže viesť k zníženiu rozpustnosti a absorpcie lapatinibu (pozri časť 4.5).

### Tyverb obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Účinky iných liekov na lapatinib

Lapatinib je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A (pozri časť 5.2).

U zdravých dobrovoľníkov užívajúcich ketokonazol, silne účinný inhibítor CYP3A4, v dávke 200 mg dvakrát denne počas 7 dní, bola systémová expozícia lapatinibu (100 mg denne) zvýšená približne 3,6-násobne a počas bol predĺžený 1,7-násobne. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Tyverbu so silne účinnými inhibítormi CYP3A4 (napr. s ritonavírom, sachinavirom, telitromycínom, ketokonazolom, itraconazolom, vorikonazolom, posakonazolom, nefazodónom). Súbežné podávanie Tyverbu so stredne účinnými inhibítormi CYP3A4 má prebiehať opatrne a klinické nežiaduce reakcie majú byť dôkladne sledované.

U zdravých dobrovoľníkov užívajúcich karbamazepín, induktor CYP3A4, v dávke 100 mg dvakrát denne počas 3 dní a v dávke 200 mg dvakrát denne počas 17 dní, bola systémová expozícia lapatinibu znížená o približne 72 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Tyverbu so známymi induktormi CYP3A4 (napr. s rifampicínom, rifabutínom, karbamazepínom, fenytoínom alebo *Hypericum perforatum* [ľubovníkom bodkovaným]).

Lapatinib je substrát pre transportné bielkoviny Pgp a BCRP. Inhibítory (ketokonazol, itraconazol, chinidín, verapamil, cyklosporín a erytromycín) a induktory (rifampicín a ľubovník bodkovaný) týchto bielkovín môžu zmeniť expozíciu lapatinibu a/alebo jeho distribúciu (pozri časť 5.2).

Rozpustnosť lapatinibu je závislá od hodnoty pH. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu látok, ktoré zvyšujú hodnotu pH žalúdka, pretože to môže viesť k zníženiu rozpustnosti a absorpcie lapatinibu. Predchádzajúca liečba s inhibítorom protónovej pumpy (esomeprazolom) znížila expozíciu lapatinibu priemerne o 27 % (rozsah: 6 % až 49 %). Tento účinok klesá so stúpajúcim vekom približne od 40 do 60 rokov.

### Účinky lapatinibu na iné lieky

Lapatinib v klinicky významných koncentráciách inhibuje *in vitro* CYP3A4. Súbežné podávanie Tyverbu s perorálne podávaným midazolamom má za následok približne 45 % zvýšenie AUC midazolamu. Nespozorovalo sa žiadne klinicky významné zvýšenie AUC, keď sa midazolam podával intravenózne. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Tyverbu s perorálne podávanými liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (napr. s cisapridom, pimozidom a chinidínom) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Lapatinib inhibuje CYP2C8 *in vitro* pri klinicky relevantných koncentráciách. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Tyverbu s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi CYP2C8 (napr. repaglinid) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Súbežné podávanie lapatinibu s intravenóznym paklitaxelom zvýšilo expozíciu paklitaxelu o 23 %, kvôli inhibícii CYP2C8 a/alebo Pgp lapatinibom. Pri tejto kombinácii sa v klinických štúdiách pozorovalo zvýšenie výskytu a závažnosti hnačky a neutropénie. Pri súbežnom podávaní lapatinibu s paklitaxelom sa odporúča opatrnosť.

Súbežné podávanie lapatinibu s intravenózne podávaným docetaxelom významne neovplyvnilo AUC alebo  $C_{max}$  ani jedného liečiva. Avšak výskyt neutropénie vyvolanej docetaxelom bol zvýšený.

Súbežné podávanie Tyverbu s irinotekánom (keď sa podáva ako súčasť režimu FOLFIRI) má za následok približne 40 % zvýšenie AUC SN-38, aktívneho metabolitu irinotekánu. Presný mechanizmus tejto interakcie nie je známy, ale predpokladá sa, že je to spôsobené inhibíciou jedného alebo viacerých transportných proteínov lapatinibom. Nežiaduce reakcie sa majú starostlivo sledovať, ak sa Tyverb súbežne podáva s irinotekánom, a má sa zväžiť zníženie dávky irinotekánu.

Lapatinib inhibuje *in vitro* transportné bielkoviny Pgp pri klinicky významných koncentráciách. Súbežné podávanie lapatinibu s perorálne podávaným digoxínom má za následok približne 80 % zvýšenie AUC digoxínu. Je potrebná opatrnosť pri súbežnom dávkovaní lapatinibu s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi Pgp a má sa zväžiť zníženie dávky substrátu Pgp.

Lapatinib inhibuje *in vitro* transportné bielkoviny BCRP a OATP1B1. Klinický význam tohto účinku nebol hodnotený. Nie je možné vylúčiť, že lapatinib ovplyvní farmakokinetiku substrátov BCRP (napr. topotekánu) a OATP1B1 (napr. rosuvastatínu) (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie Tyverbu s kapecitabínom, letrozolom alebo trastuzumabom významne nezmenilo farmakokinetiku týchto liekov (alebo metabolitov kapecitabínu) alebo lapatinibu.

#### Interakcie s jedlom a nápojmi

Príjem jedla zvyšuje biologickú dostupnosť lapatinibu približne 4-násobne, a to v závislosti od napr. obsahu tuku v jedle. V závislosti od typu jedla je okrem toho biologická dostupnosť približne 2- až 3-násobne vyššia, keď sa lapatinib užije 1 hodinu po jedle v porovnaní s 1 hodinou pred prvým denným jedlom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Grapefruitová šťava inhibuje CYP3A4 v črevnej stene a zvyšuje biologickú dostupnosť lapatinibu a preto sa má počas liečby Tyverbom vyhnúť jej konzumácii.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby Tyverbom a počas minimálne 5 dní po poslednej dávke používali účinnú antikoncepciu a zabránili otehotneniu.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Tyverbu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Tyverb má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

#### Dojčenie

Bezpečnosť používania Tyverbu počas dojčenia nebola stanovená. Nie je známe, či sa lapatinib vylučuje do ľudského mlieka. U potkaních mláďat, ktoré boli vystavené účinku lapatinibu cez materské mlieko, bolo pozorované oneskorenie rastu. Ženy, musia prerušiť dojčenie počas liečby Tyverbom a počas minimálne 5 dní po poslednej dávke.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Tyverbu u žien vo fertilnom veku.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tyverb nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakologického účinku lapatinibu nie je možné predvídať škodlivý vplyv na takéto činnosti. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré si vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne zručnosti, sa musí zohľadniť klinický stav pacienta a bezpečnostný profil lapatinibu.



## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lapatinibu bola hodnotená pri jeho používaní v monoterapii alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami u viac ako 20 000 pacientov s rôznymi nádorovými ochoreniami zahŕňajúcimi 198 pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s kapecitabínom, 149 pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s trastuzumabom a 654 pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s letrozolom (pozri časť 5.1).

Najčastejšie nežiaduce reakcie (> 25 %) počas liečby lapatinibom boli gastrointestinálne príhody (ako napríklad hnačka, nauzea a dávenie) a vyrážka. Palmárno-plantárna erytrodyzestézia (PPE) bola taktiež častá (> 25 %), keď sa lapatinib podával v kombinácii s kapecitabínom. Výskyt PPE bol v skupine liečenej lapatinibom a kapecitabínom podobný ako v skupine liečenej samotným kapecitabínom. Hnačka bola najčastejšia nežiaduca reakcia vedúca k prerušeniu liečby, keď sa lapatinib podával v kombinácii s kapecitabínom alebo s letrozolom.

Hlásené neboli žiadne ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré by súviseli s podávaním lapatinibu v kombinácii s trastuzumabom. Zistil sa zvýšený výskyt kardiálnej toxicity, ale srdcové príhody boli porovnateľnej povahy a závažnosti ako srdcové príhody hlásené v rámci programu klinického vývoja lapatinibu (pozri časť 4.4 - srdcová toxicita). Tieto údaje sú založené na expozícii uvedenej kombinácii u 149 pacientov v pivotnom skúšaní.

### Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Pri nasledujúcich nežiaducich reakciách bola hlásená príčinná súvislosť s podávaním samotného lapatinibu, alebo s podávaním lapatinibu v kombinácii s kapecitabínom, trastuzumabom alebo letrozolom.

Na klasifikáciu frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé	Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.3)
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté	Anorexia
<b>Psychické poruchy</b>	
Veľmi časté	Insomnia*
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté	Bolesť hlavy <sup>†</sup>
Časté	Bolesť hlavy*
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Časté	Znížená ejekčná frakcia ľavej komory (pozri časť 4.2 - zníženie dávky - srdcové príhody a časť 4.4).
Neznáme	Ventrikulárne arytmie/Torsades de Pointes, predĺženie QT na EKG**
<b>Poruchy ciev</b>	
Veľmi časté	Návaly tepla <sup>†</sup>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi časté	Epistaxa <sup>†</sup> , kašeľ <sup>†</sup> , dyspnoe <sup>†</sup> .
Menej časté	Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída.
Neznáme	Pľúcna arteriálna hypertenzia**.

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté	Hnačka, ktorá môže viesť k dehydratácii (pozri časť 4.2 - odloženie podania dávky a zníženie dávky - iné toxicity a časť 4.4, nauzea, dávenie, dyspepsia*, stomatitída*, zápcha*, abdominálna bolesť**.
Časté	Zápcha†
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Časté	Hyperbilirubinémia, hepatotoxicita (pozri časť 4.4).
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté	Vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy) (pozri časť 4.2 - odloženie podania dávky a zníženie dávky - iné toxicity), suchosť kože*†, palmárno-plantárna erytrodyzestézia*, alopecia†, pruritus†.
Časté	Poruchy nechtov vrátane paronychie, kožné trhliny.
Neznáme	Závažné kožné reakcie, vrátane Stevensovho Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN)**
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Veľmi časté	Bolesť v končatine*†, bolesť chrbta*†, artralgia†.
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté	Únava, zápal slizníc*, asténia†.

\* Tieto nežiaduce reakcie boli pozorované, keď sa lapatinib podával v kombinácii s kapecitabínom.

† Tieto nežiaduce reakcie boli pozorované, keď sa lapatinib podával v kombinácii s letrozolom.

\*\* Nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení a z literatúry

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### Znížená ejekčná frakcia ľavej komory a predĺženie QT intervalu

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) bolo hlásené u približne 1 % pacientov, ktorí užívali lapatinib a bolo asymptomatické vo viac ako 70 % prípadov. Zníženie EFLK ustúpilo alebo sa zlepšilo vo viac ako 70 % prípadov, približne v 60 % z nich po prerušení liečby lapatinibom a približne v 40 % prípadov sa v liečbe lapatinibom pokračovalo. Symptomatické zníženie EFLK bolo pozorované u približne 0,3 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v monoterapii alebo v kombinácii s inými protinádorovými liekmi. Pozorované nežiaduce reakcie zahŕňali dyspnoe, srdcové zlyhanie a palpitácie. U celkovo 58 % pacientov tieto príznaky vymizli. Zníženie EFLK bolo hlásené u 2,5 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s kapecitabínom, v porovnaní s 1,0 % pacientov, ktorí užívali samotný kapecitabín. Zníženie EFLK bolo hlásené u 3,1 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s letrozolom v porovnaní s 1,3 % pacientov, ktorí užívali letrozol a placebo. Zníženie EFLK bolo hlásené u 6,7 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 2,1 % pacientov, ktorí užívali samotný lapatinib.

U pacientov s pokročilými solídnymi tumormi sa v štúdiu cielenej na QT pozorovalo od koncentrácie závislé zvýšenie QTcF (maximálny priemer  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  8,75 ms; 90 % IS 4,08; 13,42) (pozri časť 4.4).

#### Hnačka

Hnačka sa vyskytla u približne 65 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s kapecitabínom, u 64 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s letrozolom a u 62 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s trastuzumabom. Vo väčšine prípadov sa jednalo o hnačku 1. alebo 2. stupňa, ktorá nevedla k prerušeniu liečby lapatinibom. Hnačka odpovedá dobre na proaktívnu liečbu (pozri časť 4.4). Avšak bolo hlásených niekoľko prípadov akútneho zlyhania obličiek sekundárne po ťažkej dehydratácii spôsobenej hnačkou.

## Vyrážka

Vyrážka sa vyskytla u približne 28 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s kapecitabínom, u 45 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s letrozolom a u 23 % pacientov, ktorí užívali lapatinib v kombinácii s trastuzumabom. Vyrážka bola zvyčajne nízkeho stupňa a nevedla k prerušeniu liečby lapatinibom. Ošetrojúcim lekárom sa odporúča, aby vykonali vyšetrenie kože pred liečbou a v pravidelných intervaloch počas liečby. Pacientov, u ktorých vzniknú kožné reakcie, treba poučiť, aby sa vyhli vystavovaniu slnečnému žiareniu a aby používali širokospektrálne opaľovacie prípravky so slnečným ochranným faktorom (SPF)  $\geq 30$ . Pri výskyte kožnej reakcie sa má vykonať vyšetrenie celého tela pri každej návšteve, pokiaľ neuplynie mesiac od jej vymiznutia. Pacientov s rozsiahlymi alebo pretrvávajúcimi kožnými reakciami musí vyšetriť dermatológ.

## Hepatotoxicita

Riziko hepatotoxicity vyvolanej lapatinibom súviselo s nosičstvom HLA alel DQA1\*02:01 a DRB1\*07:01 (pozri časť 4.4).

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Nie je k dispozícii špecifické antidotum proti inhibícii fosforylácie tyrozín kinázy viazanej s EGFR (ErbB1) a/alebo HER2 (ErbB2). Maximálna perorálna dávka lapatinibu, ktorá bola podávaná v klinických štúdiách, je 1 800 mg jedenkrát denne.

U pacientov liečených Tyverbom sa hlásili asymptomatické a symptomatické prípady predávkovania. U pacientov, ktorí užili až do 5 000 mg lapatinibu, boli spozorované príznaky, ktoré zahŕňajú známe prípady spojené s lapatinibom (pozri časť 4.8) a v niektorých prípadoch bolesti kože na temene hlavy a/alebo zápal sliznice. V jednom prípade, u pacienta, ktorý užil 9 000 mg Tyverbu, bola tiež spozorovaná sínusová tachykardia (s inak normálnym EKG).

Lapatinib sa významne nevylučuje obličkami a vo vysokej miere sa viaže na plazmatické bielkoviny, preto sa neočakáva, že hemodialýza bude účinnou metódou zvyšujúcou elimináciu lapatinibu.

Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom pacienta alebo odporúčaniami poskytnutými národným toxikologickým informačným centrom, pokiaľ sú k dispozícii.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory tyrozínkinázy receptora ľudského epidermálneho rastového faktora 2 (HER2), ATC kód: L01EH01.

#### Mechanizmus účinku

Lapatinib, 4-anilínchinazolín, je inhibítor intracelulárnej tyrozín kinázovej domény receptora EGFR (ErbB1) aj receptora HER2 (ErbB2) (hodnota  $K_i^{app}$  sa odhaduje na 3 nM pre EGFR a 13 nM pre ErbB2) s pomalou disociáciou z týchto receptorov (polčas vyšší alebo rovný 300 minútam). Lapatinib inhibuje rast nádorových buniek vyvolaný ErbB *in vitro* a u rôznych zvieracích modelov.

Kombinácia lapatinibu a trastuzumabu môže poskytnúť komplementárne mechanizmy účinku ako aj možné neprekrývajúce sa mechanizmy vzniku rezistencie. Inhibičné účinky lapatinibu na rast boli hodnotené v bunkových líniiach kultivovaných s trastuzumabom. Lapatinib si *in vitro* zachoval významnú aktivitu voči HER2-amplifikovaným bunkovým líniiam z karcinómu prsníka vyselektovaných pre dlhodobý rast na kultivačnom médiu obsahujúcom trastuzumab a mal synergický účinok v kombinácii s trastuzumabom v týchto bunkových líniiach.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Kombinovaná liečba Tyverbom a kapecitabínom

V randomizovanej štúdií fázy III bola hodnotená účinnosť a bezpečnosť Tyverbu v kombinácii s kapecitabínom u pacientok s karcinómom prsníka, ktoré boli v dobrom výkonnostnom stave. Pacientky, ktoré boli vhodné pre zaradenie do štúdie, mali nadmernú expresiu HER2, lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka progredujúci po predchádzajúcej liečbe, ktorá zahŕňala taxány, antracyklíny a trastuzumab. EFLK bola hodnotená u všetkých pacientok (s použitím echokardiogramu [Echo] alebo rádionuklidovej ventrikulografie [multi gated acquisition scan, MUGA]) pred začiatkom liečby Tyverbom, aby sa zabezpečilo, že východisková hodnota EFLK je v rámci referenčného rozpätia pracoviska. V klinických štúdiách bola počas liečby Tyverbom hodnota EFLK kontrolovaná približne v osemtyždňových intervaloch, aby sa zabezpečilo, že neklesne pod dolnú hranicu referenčného rozpätia pracoviska. Väčšina prípadov zníženia EFLK (viac ako 60 % prípadov) bola pozorovaná počas prvých deviatich týždňov liečby, avšak o dlhodobej expozícii sú k dispozícii obmedzené údaje.

Pacientky boli randomizované buď do skupiny liečenej Tyverbom v dávke 1 250 mg pravidelne jedenkrát denne a kapecitabínom (2 000 mg/m<sup>2</sup>/deň v 1. – 14. deň každých 21 dní), alebo do skupiny liečenej samotným kapecitabínom (2 500 mg/m<sup>2</sup>/deň v 1. – 14. deň každých 21 dní). Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do progresie ochorenia (time to progression, TTP). Hodnotenia uskutočnili skúšajúci lekári a nezávislá posudková komisia, ktorá nemala informácie o pridelenej liečbe. Nábor do štúdie bol zastavený na základe výsledkov vopred špecifikovanej priebežnej analýzy, ktorá ukázala zlepšenie v TTP u pacientok liečených Tyverbom a kapecitabínom. Dalších 75 pacientok bolo zaradených do štúdie v období medzi vykonaním priebežnej analýzy a ukončením náboru do štúdie. V tabuľke 1 je uvedená analýza údajov vykonaná skúšajúcimi lekármi po ukončení náboru do štúdie.

**Tabuľka 1 Údaje o čase do progresie ochorenia zo štúdie EGF100151 (Tyverb/kapecitabín)**

	Hodnotenie skúšajúcimi lekármi	
	Tyverb (1 250 mg/deň) + kapecitabín (2 000 mg/m <sup>2</sup> /deň, 1 - 14. deň každých 21 dní)	Kapecitabín (2 500 mg/m <sup>2</sup> /deň, 1 - 14. deň každých 21 dní)
	(N = 198)	(N = 201)
Počet udalostí súvisiacich s TTP	121	126
Medián TTP, týždne	23,9	18,3
Pomer rizika	0,72	
(95 % IS)	(0,56; 0,92)	
p-hodnota	0,008	

Nezávislé hodnotenie údajov taktiež preukázalo, že Tyverb podávaný v kombinácii s kapecitabínom v porovnaní so samotným kapecitabínom významne predĺžil čas do progresie ochorenia (Pomer rizika 0,57 [95 % IS 0,43; 0,77] p=0,0001).

Výsledky aktualizovanej analýzy údajov o celkovom prežívaní k 28. septembru 2007 sú uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2 Údaje o celkovom prežívaní zo štúdie EGF100151 (Tyverb/kapecitabín)**

	<b>Tyverb (1 250 mg/deň) + kapecitabín (2 000 mg/m<sup>2</sup>/deň, 1 - 14. deň každých 21 dní)</b>	<b>Kapecitabín (2 500 mg/m<sup>2</sup>/deň, 1 - 14. deň každých 21 dní)</b>
	<b>(N = 207)</b>	<b>(N = 201)</b>
Počet jedincov, ktorí zomreli	148	154
Medián celkového prežívania, týždne	74,0	65,9
Pomer rizika	0,9	
(95 % IS)	(0,71; 1,12)	
p-hodnota	0,3	

V skupine s kombinovanou liečbou došlo k 4 (2 %) progresiám ochorenia do centrálného nervového systému v porovnaní s 13 (6 %) progresiami v skupine so samotným kapecitabínom.

K dispozícii sú údaje o účinnosti a bezpečnosti Tyverbu v kombinácii s kapecitabínom v porovnaní s trastuzumabom v kombinácii s kapecitabínom. Randomizovaná štúdia fázy III (EGF111438) (N = 540) porovnala vplyv oboch režimov na výskyt metastáz do CNS ako miesta prvého relapsu u žien s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2. Pacientky boli randomizované buď do skupiny liečenej Tyverbom 1 250 mg pravidelne jedenkrát denne plus kapecitabínom (2 000 mg/m<sup>2</sup>/deň v 1. - 14. deň každých 21 dní), alebo do skupiny liečenej trastuzumabom (nárazová dávka 8 mg/kg a následne 6 mg/kg formou infúzie každé 3 týždne) plus kapecitabínom (2 500 mg/m<sup>2</sup>/deň, v 1. - 14. deň každých 21 dní). Randomizácia bola stratifikovaná podľa toho, či pacientky podstúpili predchádzajúcu liečbu trastuzumabom a podľa počtu predchádzajúcich línií liečby pre metastatické ochorenie. Štúdia bola zastavená, pretože priebežná analýza (N = 475) ukázala nízky výskyt metastáz do CNS a lepšiu účinnosť v skupine liečenej trastuzumabom plus kapecitabínom v zmysle prežívania bez príznakov progresie ochorenia a celkového prežívania (výsledky záverečnej analýzy si pozrite v tabuľke 3).

V skupine liečenej Tyverbom plus kapecitabínom sa u 8 pacientok (3,2 %) vyskytli metastázy do CNS ako miesta prvej progresie ochorenia v porovnaní s 12 pacientkami (4,8 %) v skupine liečenej trastuzumabom plus kapecitabínom.

#### *Účinok lapatinibu na metastázy v CNS*

Preukázalo sa, že lapatinib je z hľadiska objektívnej odpovede mierne účinný v liečbe potvrdených metastáz v CNS. V prevencii metastáz v CNS pri metastatickom karcinóme prsníka a pri karcinóme prsníka vo včasnom štádiu sa pozoroval obmedzený účinok.

**Tabuľka 3 Analýzy prežívania bez príznakov progresie ochorenia (PFS) a celkového prežívania (OS) hodnotených skúšajúcimi lekármi**

	PFS hodnotené skúšajúcimi lekármi		Celkové prežívanie	
	Tyverb (1 250 mg/deň) + kapecitabín (2 000 mg/m <sup>2</sup> /deň , 1. - 14. deň každých 21 dní)	Trastuzumab (nárazová dávka 8 mg/kg a následne 6 mg/kg formou infúzie každé 3 týždne) + kapecitabín (2 500 mg/m <sup>2</sup> /deň , 1. - 14. deň každých 21 dní)	Tyverb (1 250 mg/deň) + kapecitabín (2 000 mg/m <sup>2</sup> /deň , 1. - 14. deň každých 21 dní)	Trastuzumab (nárazová dávka 8 mg/kg a následne 6 mg/kg formou infúzie každé 3 týždne) + kapecitabín (2 500 mg/m <sup>2</sup> /deň , 1. - 14. deň každých 21 dní)
<b>ITT populácia (všetkých randomizovaných pacientok)</b>				
N	271	269	271	269
Počet (%) osôb s udalosťou <sup>1</sup>	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
<b>Kaplanov- Meierov odhad, mesiace<sup>a</sup></b>				
Medián (95 % IS)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
<b>Stratifikovaný pomer rizika<sup>b</sup></b>				
HR (95 % IS)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-hodnota	0,021		0,095	
<b>Osoby, ktoré podstúpili predchádzajúcu liečbu trastuzumabom*</b>				
N	167	159	167	159
Počet (%) osôb s udalosťou <sup>1</sup>	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Medián (95 % IS)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1;-)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95 % IS)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
<b>Osoby, ktoré nepodstúpili predchádzajúcu liečbu trastuzumabom*</b>				
N	104	110	104	110
Počet (%) osôb s udalosťou <sup>1</sup>	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Medián (95 % IS)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE <sup>2</sup> (14,6; -)	NE <sup>2</sup> (21,6; -)
HR (95 % IS)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
IS = interval spoľahlivosti				
a. PFS bolo definované ako čas od randomizácie do najskoršieho dátumu progresie ochorenia alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, alebo do dátumu cenzora.				
b. Pikeov odhad pomeru rizika súvisiaceho s liečbou, <1 označuje nižšie riziko pri Tyverbe plus kapecitabíne v porovnaní s trastuzumabom plus kapecitabínom.				
1. Udalosť súvisiaca s PFS je progresia ochorenia alebo úmrtie a udalosť súvisiaca s OS je úmrtie z akejkoľvek príčiny.				
2. NE=medián sa nedosiahol.				
* <i>Post-hoc</i> analýza				

### Kombinovaná liečba Tyverbom a trastuzumabom

Účinnosť a bezpečnosť lapatinibu v kombinácii s trastuzumabom pri metastatickom karcinóme prsníka boli hodnotené v randomizovanom skúšaní. Vhodnými pacientkami boli ženy s metastatickým karcinómom prsníka v IV. štádiu s amplifikáciou génu ErbB2 (alebo s nadmernou expresiou proteínu), ktoré podstúpili liečbu antracyklínmi a taxánmi. Okrem toho, v súlade s protokolom štúdie, musela byť u pacientok skúšajúcimi lekármi hlásená progresia ochorenia počas ich najposlednejšej liečby metastáz režimom obsahujúcim trastuzumab. Priemerný počet predchádzajúcich režimov obsahujúcich trastuzumab bol tri. Pacientky boli randomizované buď do skupiny liečenej perorálne podávaným lapatinibom v dávke 1 000 mg jedenkrát denne a trastuzumabom v dávke 4 mg/kg podanej formou intravenózne (i.v.) nárazovej dávky a následne 2 mg/kg intravenózne raz za týždeň (N = 148), alebo do skupiny liečenej perorálne podávaným lapatinibom v dávke 1 500 mg jedenkrát denne (N = 148). Pacientky, u ktorých došlo k objektívnej progresii ochorenia po absolvovaní aspoň 4 týždňov liečby lapatinibom v monoterapii, boli vhodné pre prechod na kombinovanú liečbu. Zo 148 pacientok, ktoré podstúpili liečbu monoterapiou, sa 77 (52 %) pacientok v čase progresie ochorenia rozhodlo, že podstúpi kombinovanú liečbu.

Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS) a sekundárnymi cieľmi bol výskyt odpovede na liečbu a celkové prežívanie (OS). Priemerný vek bol 51 rokov a 13 % žien bolo 65-ročných alebo starších. Deväťdesiatštyri percent (94 %) žien bolo belošíek. Väčšina pacientok v oboch liečebných skupinách mala postihnutie viscerálnych orgánov (celkovo 215 [73 %] pacientok). Okrem toho malo 150 [50 %] pacientok negatívny stav hormonálnych receptorov. V tabuľke 4 sú poskytnuté súhrnné údaje o ukazovateľoch účinnosti a údaje o celkovom prežívaní. V tabuľke 5 sú uvedené aj výsledky analýzy podskupín založenej na vopred určenom stratifikačnom faktore (stav hormonálnych receptorov).

**Tabuľka 4 Údaje o prežívaní bez príznakov progresie ochorenia a o celkovom prežívaní (Tyverb/trastuzumab)**

	<b>Lapatinib a trastuzumab (N = 148)</b>	<b>Samotný lapatinib (N = 148)</b>
<b>Medián PFS<sup>1</sup>, týždne</b> (95 % IS)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
<b>Pomer rizika (95 % IS)</b>	0,73 (0,57; 0,93)	
<b>P-hodnota</b>	0,008	
<b>Výskyt odpovede na liečbu, %</b> (95 % IS)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
<b>Počet osôb, ktoré zomreli</b>	105	113
<b>Medián celkového prežívania<sup>1</sup>, mesiace</b> (95 % IS)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
<b>Pomer rizika (95 % IS)</b>	0,74 (0,57; 0,97)	
<b>P-hodnota</b>	0,026	

PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; IS = interval spoľahlivosti.

<sup>1</sup>Kaplanove-Meierove odhady

**Tabuľka 5 Súhrnné údaje o PFS a OS v štúdiách pri negatívnom stave hormonálnych receptorov**

	<b>Medián PFS</b>	<b>Medián OS</b>
<b>Lap+Tras</b>	15,4 týždňa (8,4; 16,9)	17,2 mesiaca (13,9; 19,2)
<b>Lap</b>	8,2 týždňa (7,4; 9,3)	8,9 mesiaca (6,7; 11,8)
<b>HR (95 % IS)</b>	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

### Kombinovaná liečba Tyverbom a letrozolom

Tyverb bol skúmaný v kombinácii s letrozolom pri liečbe postmenopauzálnych žien s pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitívnou hormonálnych receptorov (s pozitívnou estrogénového receptora [ER] a/alebo s pozitívnou progesterónového receptora [PgR]).

Štúdia fázy III (EGF30008) bola randomizovaná, dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná. Do štúdie boli zaradené pacientky bez predchádzajúcej liečby metastatického ochorenia.

V skupine pacientok s nadmernou expresiou HER2 boli zaradené iba 2 pacientky po predchádzajúcej liečbe trastuzumabom, 2 pacientky po predchádzajúcej liečbe inhibítorom aromatázy a približne polovica z nich bola po predchádzajúcej liečbe tamoxifénom.

Pacientky boli randomizované do skupiny liečenej letrozolom v dávke 2,5 mg jedenkrát denne a Tyverbom v dávke 1 500 mg jedenkrát denne, alebo do skupiny liečenej letrozolom a placebom. Randomizácia bola stratifikovaná podľa lokalizácie ochorenia a podľa času od ukončenia predchádzajúcej adjuvantnej antiestrogénovej liečby. Stav receptora HER2 sa stanovil retrospektívne testami vykonanými v centrálnom laboratóriu. Zo všetkých randomizovaných pacientok malo 219 pacientok nádor s nadmernou expresiou receptora HER2 a tieto pacientky tvorili vopred špecifikovanú, primárnu populáciu pre analýzu účinnosti. V štúdiu bolo 952 pacientok s HER2-negatívnym nádorom a celkovo 115 pacientok, ktorých nádor nemal potvrdený stav HER2 (chýbajúca vzorka nádoru, chýbajúce výsledky testu, alebo iná príčina).

U pacientok s MBC s nadmernou expresiou HER2 bolo skúšajúcimi lekármi stanovené prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS) významne dlhšie pri liečbe letrozolom a Tyverbom ako pri liečbe letrozolom a placebom. V skupine pacientok s HER2-negatívnym nádorom sa nezistil prínos pre PFS pri porovnaní letrozolu a Tyverbu s letrozolom a placebom (pozri tabuľku 6).

**Tabuľka 6 Údaje o prežívanie bez príznakov progresie ochorenia zo štúdie EGF30008 (Tyverb/letrozol)**

	Pacientky s nádorom s nadmernou expresiou HER2		Pacientky s HER2-negatívnym nádorom	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1 500 mg/deň + letrozol 2,5 mg/deň	Letrozol 2,5 mg/deň + placebo	Tyverb 1 500 mg/deň + letrozol 2,5 mg/deň	Letrozol 2,5 mg/deň + placebo
<b>Medián PFS, týždne (95 % IS)</b>	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
<b>Pomer rizika</b>	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
<b>P-hodnota</b>	0,019		0,188	
<b>Výskyt objektívnej odpovede (ORR)</b>	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
<b>Pomer šancí</b>	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
<b>P-hodnota</b>	0,021		0,26	
<b>Výskyt klinickej prospešnosti (CBR)</b>	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
<b>Pomer šancí</b>	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
<b>P-hodnota</b>	0,003		0,199	

IS= interval spoľahlivosti

Nadmerná expresia HER2 = IHC 3+ a/alebo pozitívny test FISH; HER2 negatívny = IHC 0, 1+ alebo 2+ a/alebo negatívny test FISH

Výskyt klinickej prospešnosti bol definovaný ako úplná a čiastočná odpoveď na liečbu a stabilizácia ochorenia počas  $\geq 6$  mesiacov.



V čase záverečnej analýzy PFS (s mediánom sledovania 2,64 roka) neboli údaje o celkovom prežívaní konečné a nezistil sa žiaden významný rozdiel medzi liečebnými skupinami v HER2-positívnej populácii; toto sa nezmenilo pri dodatočnom sledovaní (medián času sledovania > 7,5 roka; tabuľka 7).

**Tabuľka 7 Výsledky celkového prežívania (OS) zo štúdie EGF30008 (len v HER2-positívnej populácii)**

	<b>Tyverb 1 500 mg/deň + letrozol 2,5 mg/deň N = 111</b>	<b>Letrozol 2,5 mg/deň + placebo N = 108</b>
<b>Vopred plánovaná analýza OS (vykonaná v čase záverečnej analýzy PFS, 3. jún 2008)</b>		
<b>Medián sledovania (roky)</b>	2,64	2,64
<b>Úmrtia (%)</b>	50 (45)	54 (50)
<b>Pomer rizika<sup>a</sup> (95 % IS), p-hodnota<sup>b</sup></b>	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
<b>Záverečná analýza OS (post-hoc analýza, 7. august 2013)</b>		
<b>Medián sledovania (roky)</b>	7,78	7,55
<b>Úmrtia (%)</b>	86 (77)	78 (72)
<b>Pomer rizika (95 % IS), p-hodnota</b>	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Mediánové hodnoty z Kaplanovej-Meierovej analýzy; HR a p-hodnoty z Coxových regresných modelov upravených na dôležité prognostické faktory.		
a. Odhad pomeru rizika pre liečbu, kde < 1 označuje nižšie riziko pri letrozole 2,5 mg + lapatinibe 1 500 mg v porovnaní s letrozolom 2,5 mg + placebom.		
b. P-hodnota z Coxovho regresného modelu stratifikovaného podľa lokalizácie ochorenia a predchádzajúcej adjuvantnej liečby pri skríningu.		

#### Elektrofyziológia srdca

Účinok lapatinibu na QT interval bol hodnotený v jednoducho zaslepenej, placebo kontrolovanej jedno sekvenčnej štúdií (placebo a účinná liečba) so skríženým dizajnom u pacientov s pokročilými solídnyimi tumormi (EGF114271) (n=58). Počas 4-dennej liečebnej periódy boli pacientom najprv podané tri dávky placebo v 12-hodinovom odstupe, t.j. ráno a večer v 1. deň a ráno na 2. deň. Nasledovali tri 2000 mg dávky lapatinibu podané rovnakým spôsobom. Merania, vrátane EKG a farmakokinetických vzoriek, boli odobrané pri vstupe a v rovnakých časových bodoch počas 2. a 4. dňa.

V hodnotiteľnej populácii (n=37) bol maximálny priemer  $\Delta\Delta QTcF$  (90 % IS) 8,75 ms (4,08; 13,42) pozorovaný po 10 hodinách po užití tretej 2000 mg dávky lapatinibu. Hodnota  $\Delta\Delta QTcF$  presiahla hranicu 5 ms a pri hornom 90 % IS presiahla hranicu 10 ms vo viacerých časových bodoch. Výsledky z farmakodynamickéj populácie (n=52) boli v súlade s tými z hodnotiteľnej populácie (maximálna hodnota  $\Delta\Delta QTcF$  (90 % IS) 7,91 ms (4,13; 11,68) pozorované po 10 hodinách od užitia tretej 2000 mg dávky lapatinibu).

Medzi plazmatickou koncentráciou lapatinibu a  $\Delta\Delta QTcF$  je pozitívna závislosť. Lapatinib dosiahol priemernú maximálnu koncentráciu 3920 (3450-4460) ng/ml (geometrický priemer/95% IS) prekračujúc hodnoty geometrického priemeru  $C_{max,ss}$  a 95% IS zaznamenané pri schválenom dávkovacom režime. Ďalšie zvýšenie maxima expozície lapatinibu možno očakávať, ak sa lapatinib opakovane užije s jedlom (pozri časti 4.2 a 5.2) alebo súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4. Pri súbežnom podaní lapatinibu so silnými inhibítormi CYP3A4 možno očakávať predĺženie QTc intervalu o 16,1 ms (12,6-20,3 ms), ako bolo preukázané v modelovej prognóze (pozri časť 4.4).

## Vplyv jedla na expozíciu lapatinibu

Biologická dostupnosť, a teda aj plazmatické koncentrácie lapatinibu sú zvýšené vplyvom jedla, v závislosti od obsahu jedla a času jeho príjmu. Podanie lapatinibu jednu hodinu po jedle má za následok približne 2- až 3-násobne vyššiu systémovú expozíciu v porovnaní s jeho podaním jednu hodinu pred jedlom (pozri časti 4.5 a 5.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tyverbom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s karcinómom prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom podaní lapatinibu nie je známa, je však neúplná a variabilná (približne 70 % koeficient odchýlky v AUC). Koncentrácie v sére sa objavujú s priemerným časovým oneskorením 0,25 hodiny (rozsah 0 až 1,5 hodiny). Maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) lapatinibu sa dosiahnu približne do 4 hodín po podaní. Podávanie dennej dávky 1 250 mg vedie k rovnovážnemu geometrickému priemeru (koeficient odchýlky)  $C_{max}$  v hodnote 2,43 (76 %)  $\mu\text{g/ml}$  a AUC v hodnote 36,2 (79 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ .

Systémová expozícia lapatinibu je zvýšená pri podávaní s jedlom. Pri podávaní s jedlom s nízkym obsahom tuku (5 % tuk [500 kalórií]) bola hodnota AUC lapatinibu približne 3-násobne vyššia ( $C_{max}$  približne 2,5-násobne vyššia) a pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tuku (50 % tuk [1 000 kalórií]) bola hodnota AUC lapatinibu približne 4-násobne vyššia ( $C_{max}$  približne 3-násobne vyššia), v porovnaní s podaním nalačno. Systémová expozícia lapatinibu je tiež ovplyvnená časom jeho podania vo vzťahu k príjmu jedla. V porovnaní s podaním 1 hodinu pred raňajkami s nízkym obsahom tuku bola priemerná hodnota AUC lapatinibu približne 2-násobne vyššia a 3-násobne vyššia, keď sa lapatinib podal 1 hodinu po jedle s nízkym obsahom tuku a po jedle s vysokým obsahom tuku, v uvedenom poradí.

### Distribúcia

Lapatinib sa vo veľkej miere (viac ako z 99 %) viaže na albumín a alfa-1 kyslý glykoproteín. Štúdie *in vitro* poukazujú na to, že lapatinib je substrát pre transportéry BCRP (ABCG1) a p-glykoproteín (ABCB1). V podmienkach *in vitro* sa taktiež dokázalo, že lapatinib v klinicky významných koncentráciách (hodnoty  $IC_{50}$  sa rovnali 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) inhibuje tieto efluxné transportéry ako aj transportér OATP 1B1, ktorý je zodpovedný za vychytávanie v pečeni. Klinický význam týchto účinkov na farmakokinetiku iných liekov alebo na farmakologický účinok iných protinádorových liekov nie je známy.

### Biotransformácia

Lapatinib je intenzívne metabolizovaný, predovšetkým prostredníctvom CYP3A4 a CYP3A5 a v malej miere prostredníctvom CYP2C19 a CYP2C8, na rôzne oxidačné metabolity, z ktorých žiaden nepredstavuje viac ako 14 % dávky zistenej v stolici alebo 10 % koncentrácie lapatinibu v plazme.

Lapatinib v klinicky významných koncentráciách inhibuje *in vitro* CYP3A (hodnota  $K_i$  je 0,6 až 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) a CYP2C8 (0,3  $\mu\text{g/ml}$ ). V mikrozómoch ľudskej pečene lapatinib významne neinhiboval nasledujúce enzýmy: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6 alebo enzýmy UGT (v podmienkach *in vitro* boli hodnoty  $IC_{50}$  vyššie alebo rovné 6,9  $\mu\text{g/ml}$ ).

## Eliminácia

Polčas lapatinibu meraný po jednorazových dávkach sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou. Podávanie dennej dávky lapatinibu však vedie k dosiahnutiu rovnovážneho stavu do 6 až 7 dní, čo svedčí o efektívnom polčase 24 hodín. Lapatinib je vylučovaný predovšetkým metabolizmom sprostredkovaným CYP3A4/5. K vylučovaniu môže prispievať aj biliárna exkrécia. Lapatinib a jeho metabolity sa vylučujú hlavne stolicou. Množstvo nezmeneného lapatinibu zisteného v stolici predstavuje priemerne 27 % (rozsah 3 až 67 %) perorálnej dávky. Menej ako 2 % podanej perorálnej dávky (vo forme lapatinibu a metabolitov) sa vylúčia močom.

## Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lapatinibu nebola osobitne skúmaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu. Dostupné údaje svedčia o tom, že u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

## Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika lapatinibu bola skúmaná u pacientov so stredne ťažkou (n = 8) (Childovo-Pughovo skóre 7-9) alebo ťažkou (n = 4) (Childovo-Pughovo skóre väčšie ako 9) poruchou funkcie pečene a u 8 zdravých kontrolných osôb. Systémová expozícia (AUC) lapatinibu po jednorazovej perorálnej 100 mg dávke sa zvýšila o približne 56 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a o 85 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má lapatinib podávať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Lapatinib bol skúmaný u gravidných potkanov a králikov, ktorým bola podávaná perorálna dávka 30, 60 a 120 mg/kg/deň. Nezistili sa žiadne teratogénne účinky; u potkanov sa však po dávke  $\geq 60$  mg/kg/deň (4-násobok očakávanej klinickej expozície u ľudí) vyskytli mierne anomálie (pupková artéria len na ľavej strane, krčné rebro a predčasná osifikácia). U králikov bolo podávanie lapatinibu spojené s toxickými účinkami na matku po dávke 60 mg/kg/deň (8 % očakávanej klinickej expozície u ľudí) a po dávke 120 mg/kg/deň (23 % očakávanej klinickej expozície u ľudí) a s potratmi po dávke 120 mg/kg/deň. Podávanie dávky  $\geq 60$  mg/kg/deň viedlo k zníženiu telesnej hmotnosti plodov a miernym zmenám skeletu. V štúdiu prenatalného a postnatalného vývoja na potkanoch viedlo podávanie dávky 60 mg/kg/deň alebo vyššej dávky (5-násobok očakávanej klinickej expozície u ľudí) k skrátenému prežívaniu mláďat v období od narodenia do 21. dňa po narodení. V tejto štúdiu bola najvyššia dávka bez nežiaduceho účinku 20 mg/kg/deň.

V štúdiách karcinogenity s perorálnym podávaním lapatinibu sa pozorovali závažné kožné lézie pri najvyšších testovaných dávkach, pri ktorých sa dosiahla expozícia, stanovená podľa AUC, až dvojnásobne vyššia u myši a samcov potkanov a až 15-násobne vyššia u samíc potkanov ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní 1 250 mg lapatinibu jedenkrát denne. U myši sa známky karcinogenity nepreukázali. U potkanov bol výskyt benígneho hemangiómu mezenterických lymfatických uzlín v niektorých skupinách vyšší ako u kontrolných zvierat. Taktiež sa zistil zvýšený výskyt obličkových infarktov a papilárnej nekrózy u samíc potkanov, a to pri expozíciách 7- až 10-násobne vyšších ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní 1 250 mg lapatinibu jedenkrát denne. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

U potkaních samcov alebo samíc sa nezistili žiadne účinky na funkciu gonád, párenie alebo fertilitu po dávkach do 120 mg/kg/deň (samice) (8-násobok očakávanej klinickej expozície u ľudí) a do 180 mg/kg/deň (samce) (3-násobok očakávanej klinickej expozície u ľudí). Nie je známy účinok na fertilitu u ľudí.

Lapatinib nemal klastogénne alebo mutagénne účinky v súbore testov zahŕňajúcich test chromozómových aberácií v bunkách čínskeho škrečka, Amesov test, test chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch a *in vivo* test chromozómových aberácií v bunkách kostnej drene potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
povidón (K30)  
sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A)  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol (400)  
polysorbát 80  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Blistrové balenia

2 roky

#### Fľaše

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tyverb sa dodáva buď v blisteroch alebo vo fľašiach.

#### Blistrové balenia

##### Podávanie kombinácie Tyverbu/kapecitabínu

Každé balenie Tyverbu obsahuje 70 filmom obalených tabliet v blisteroch z fólie (polyamid / hliník / polyvinylchlorid / hliník), z ktorých každý obsahuje 10 tabliet. Každá fólia má v strede perforáciu smerom nadol umožňujúcu rozdelenie blisterov do dennej dávky obsahujúcej 5 tabliet.

Multibalenia obsahujú 140 (2 balenia po 70) filmom obalených tabliet.

##### Podávanie kombinácie Tyverbu/inhibítora aromatázy

Každé balenie Tyverbu obsahuje 84 filmom obalených tabliet v blisteroch z fólie (polyamid / hliník / polyvinylchlorid / hliník), z ktorých každý obsahuje 12 tabliet. Každá fólia má v strede perforáciu smerom nadol umožňujúcu rozdelenie blisterov do dennej dávky obsahujúcej 6 tabliet.

## Fľaše

Tyverb sa taktiež dodáva vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu obsahujúcich 70, 84, 105 alebo 140 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/440/001-007

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 10. jún 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. september 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Glaxo Wellcome S.A.  
Avenida de Extremadura 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Španielsko

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Nemecko

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španielsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽA (14-DŇOVÉ, JEDNOTLIVÉ BALENIE)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tyverb 250 mg filmom obalené tablety  
lapatinib

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát lapatinib-ditosylátu, čo zodpovedá 250 mg lapatinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

70 filmom obalených tabliet

84 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/440/001 70 tabliet  
EU/1/07/440/003 84 tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tyverb 250 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (28-DŇOVÉ MULTIBALENIE)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tyverb 250 mg filmom obalené tablety  
lapatinib

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát lapatinib-ditosylátu, čo zodpovedá 250 mg lapatinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

140 filmom obalených tabliet  
Multibalenie: 140 (2 balenia po 70) filmom obalených tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/440/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tyverb 250 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE MULTIBALENIE (14-DŇOVÉ BALENIE, KTORÉ JE SÚČASŤOU 28-DŇOVÉHO MULTIBALENIA bez blue boxu)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tyverb 250 mg filmom obalené tablety  
lapatinib

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát lapatinib-ditosylátu, čo zodpovedá 250 mg lapatinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

70 filmom obalených tabliet

Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať osobitne.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu a detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/440/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tyverb 250 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tyverb 250 mg tablety  
lapatinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA A ŠTÍTOK NA FEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tyverb 250 mg filmom obalené tablety  
lapatinib

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát lapatinib-ditosylátu, čo zodpovedá 250 mg lapatinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

70 filmom obalených tabliet  
84 filmom obalených tabliet  
105 filmom obalených tabliet  
140 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/07/440/004	70 tabliet
EU/1/07/440/005	140 tabliet
EU/1/07/440/006	84 tabliet
EU/1/07/440/007	105 tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tyverb 250 mg [iba papierová škatuľka]

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

[iba papierová škatuľka]

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

[iba papierová škatuľka]

PC  
SN  
NN

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Tyverb 250 mg filmom obalené tablety lapatinib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Tyverb a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tyverb
3. Ako užívať Tyverb
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tyverb
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Tyverb a na čo sa používa

**Tyverb sa používa na liečbu niektorých druhov rakoviny prsníka** (*s nadmernou expresiou HER2*), ktorá sa rozšírila z pôvodného nádoru do iných miest alebo do iných orgánov (*pokročilá alebo metastatická* rakovina prsníka). Môže spomaliť alebo zastaviť rast rakovinových buniek, alebo ich môže usmrtiť.

Tyverb sa predpisuje na užívanie v kombinácii s ďalším protinádorovým liekom.

Tyverb sa predpisuje v **kombinácii s kapecitabínom** pre pacientov, ktorí v predchádzajúcom období podstúpili liečbu pokročilej alebo metastatickej rakoviny prsníka. Táto predchádzajúca liečba metastatickej rakoviny prsníka musela zahŕňať trastuzumab.

Tyverb sa predpisuje v **kombinácii s trastuzumabom** pre pacientov, ktorí majú metastatickú rakovinu prsníka s negativitou hormonálnych receptorov a ktorí v predchádzajúcom období podstúpili inú liečbu pokročilej alebo metastatickej rakoviny prsníka.

Tyverb sa predpisuje v **kombinácii s inhibítorom aromatázy** pre ženy s metastatickou rakovinou prsníka závislou od hormónov (rakovina prsníka, ktorej rast je pravdepodobnejší pri prítomnosti hormónov), u ktorých v súčasnosti nie je plánovaná chemoterapia.

Informácie o týchto liekoch sú uvedené v osobitných písomných informáciách pre používateľa.

**Požiadajte svojho lekára**, aby vám poskytol informácie o týchto liekoch.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tyverb

##### Neužívajte Tyverb

- ak ste alergický na lapatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

## **Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Tyverbu**

Pred začatím a počas liečby Tyverbom **vám váš lekár urobí vyšetrenia, pomocou ktorých zistí, či vám riadne funguje srdce.**

**Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek problémy so srdcom predtým, ako užijete Tyverb.**

Vášho lekára taktiež informujte predtým, ako užijete Tyverb:

- ak máte ochorenie pľúc.
- ak máte zápal pľúc.
- ak máte akékoľvek **problémy s pečeňou.**
- ak máte akékoľvek **problémy s obličkami.**
- ak máte hnačku (pozri časť 4).

Pred začatím a počas liečby Tyverbom **vám váš lekár urobí vyšetrenia, pomocou ktorých zistí, či vám riadne funguje pečeň.**

**Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vás niektoré z vyššie uvedeného týka.**

### **Závažné kožné reakcie**

Počas liečby Tyverbom boli pozorované závažné kožné reakcie. Príznaky môžu zahŕňať kožnú vyrážku, pľuzgiere a olupovanie kože.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi.

### **Iné lieky a Tyverb**

**Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.** Týka sa to liekov rastlinného pôvodu a ďalších liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

**Je obzvlášť dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi,** ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali akýkoľvek z nasledujúcich liekov. Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Tyverb účinkuje, alebo Tyverb môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú iné lieky. Tieto lieky zahŕňajú niektoré lieky v nasledujúcich skupinách:

- ľubovník bodkovaný - rastlinný výťažok, ktorý sa používa na liečbu **depresie**
- erytromycín, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, rifabutín, rifampicín, telitromycín - lieky, ktoré sa používajú na liečbu **infekcií**
- cyklosporín - liek, ktorý sa používa na **potlačenie imunitného systému**, napríklad po transplantáciách orgánov
- ritonavir, sachinavir - lieky, ktoré sa používajú na liečbu **HIV**
- fenytoín, karbamazepín - lieky, ktoré sa používajú na liečbu **epileptických záchvatov**
- cisaprid - liek, ktorý sa používa na liečbu niektorých problémov s **tráviacim systémom**
- pimozid - liek, ktorý sa používa na liečbu niektorých **problémov duševného zdravia**
- chinidín, digoxín - lieky, ktoré sa používajú na liečbu niektorých **problémov so srdcom**
- repaglinid - liek, ktorý sa používa na liečbu **diabetes** (cukrovky)
- verapamil - liek, ktorý sa používa na liečbu **vysokého krvného tlaku** alebo **problémov so srdcom** (*hrudníkovej angíny*)
- nefazodón - liek, ktorý sa používa na liečbu **depresie**
- topotekán, paklitaxel, irinotekán, docetaxel - lieky, ktoré sa používajú na liečbu niektorých druhov **rakoviny**
- rosuvastatín - liek, ktorý sa používa na liečbu **vysokej hladiny cholesterolu**
- lieky, ktoré znižujú kyslosť žalúdka - používajú sa na liečbu **žalúdočných vredov** alebo **tráviacich ťažkostí**

**Povedzte svojmu lekárovi**, ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali akýkoľvek z vyššie uvedených liekov.

Váš lekár posúdi lieky, ktoré v súčasnosti užívate, aby sa uistil, že neužívate niečo, čo sa nemôže užívať spolu s Tyverbom. Váš lekár vám poradí, či je k dispozícii náhradný liek.

### **Tyverb a jedlo a nápoje**

**Počas liečby Tyverbom nepite grapefruitovú šťavu. Môže ovplyvniť spôsob, akým tento liek účinkuje.**

### **Tehotenstvo a dojčenie**

**Nie je známy účinok Tyverbu na tehotenstvo. Neužívajte Tyverb, ak ste tehotná, pokiaľ vám to váš lekár osobitne neodporučí.**

- **Ak ste tehotná** alebo ak plánujete otehotnieť, **povedzte to svojmu lekárovi.**
- **Používajte spoľahlivý spôsob antikoncepcie**, aby ste zabránili otehotneniu počas užívania Tyverbu a najmenej 5 dní po užití poslednej dávky.
- **Ak otehotníte** počas liečby Tyverbom, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Nie je známe, či sa Tyverb vylučuje do materského mlieka. Počas užívania Tyverbu a najmenej 5 dní po užití poslednej dávky nedojčíte.

- **Ak dojčíte** alebo ak plánujete dojčiť, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Ak si nie ste ničím istá, **porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom** predtým, ako užijete Tyverb.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Vy sami sa musíte rozhodnúť, či ste schopný viesť motorové vozidlo alebo vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú zvýšenú pozornosť. Vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje by mohli narušiť možné vedľajšie účinky Tyverbu. Tieto účinky sú uvedené v časti 4, „Možné vedľajšie účinky“.

### **Tyverb obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Tyverb**

**Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.** Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár určí správnu dávku Tyverbu podľa druhu rakoviny prsníka, pre ktorú sa liečite.

Ak vám predpísali Tyverb v **kombinácii s kapecitabínom**, zvyčajná dávka je **5 tabliet Tyverbu denne**, vo forme jednorazovej dávky.

Ak vám predpísali Tyverb v **kombinácii s trastuzumabom**, zvyčajná dávka je **4 tablety Tyverbu denne**, vo forme jednorazovej dávky.

Ak vám predpísali Tyverb v **kombinácii s inhibítorom aromatázy**, zvyčajná dávka je **6 tabliet Tyverbu denne**, vo forme jednorazovej dávky.

Predpísanú dávku užívajte každý deň tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Váš lekár vám odporučí dávku ďalšieho protinádorového lieku a spôsob jeho užívania.

### Užívanie vašich tabliet

- **Prehltnite tablety vcelku a zapite ich vodou**, jednu po druhej, každý deň v rovnakom čase.
- **Tyverb užívajte buď aspoň jednu hodinu pred jedlom, alebo aspoň jednu hodinu po jedle.** Tyverb užívajte každý deň v rovnakom čase vzhľadom na jedlo - napríklad, vždy môžete užívať tabletu jednu hodinu pred raňajkami.

### Počas užívania Tyverbu

- V závislosti od vedľajších účinkov, ktoré sa u vás objavia, vám váš lekár môže odporučiť zníženie dávky alebo dočasné prerušenie liečby.
- Pred začatím a počas liečby Tyverbom vám váš lekár urobí aj vyšetrenia, pomocou ktorých skontroluje funkciu srdca a pečene.

### Ak užijete príliš veľké množstvo Tyverbu

Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Ak je to možné, ukážte mu obal z tabliet.

### Ak zabudnete užiť Tyverb

**Neužívajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú dávku. Stačí, ak ďalšiu dávku užijete v pôvodne naplánovanom čase.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

**Závažná alergická reakcia** je zriedkavým vedľajším účinkom (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) a môže vzniknúť náhle.

Príznaky môžu zahŕňať:

- kožnú vyrážku (vrátane svrbiacej, hrčkovitej vyrážky)
- nezvyčajné pískavé dýchanie alebo ťažkosti s dýchaním
- opuchnuté očné viečka, pery alebo jazyk
- bolesť svalov alebo kĺbov
- kolaps alebo stratu vedomia.

**Povedzte svojmu lekárovi**, ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto príznakov. Neužívajte žiadne ďalšie tablety.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka (ktorá môže spôsobiť, že budete mať znížený objem telesných tekutín a môže viesť k závažnejším komplikáciám)  
**Svojho lekára ihneď informujte už o prvom prejave hnačky (riedka stolica), pretože je dôležité, aby bola hnačka okamžite liečená. Svojho lekára ihneď informujte aj vtedy, ak sa vaša hnačka zhorší. Viac informácií o tom, ako znížiť riziko hnačky, je na konci časti 4.**
- vyrážka, suchosť kože, svrbenie  
**Povedzte svojmu lekárovi, ak dostanete kožnú vyrážku. Viac informácií o tom, ako znížiť riziko kožnej vyrážky, je na konci časti 4.**

### Ďalšie veľmi časté vedľajšie účinky

- nechutenstvo
- napínanie na vracanie (nauzea)
- vracanie (dávenie)
- únava, slabosť
- tráviace ťažkosti
- zápcha
- bolestivé ústa/vredy v ústnej dutine
- bolesť žalúdka
- problémy so spánkom
- bolesť chrbta
- bolesť v rukách a nohách
- bolesť kĺbov alebo chrbta
- kožná reakcia na dlaniach rúk alebo chodidlách nôh (zahŕňajúca mravčenie, necitlivosť, bolesť, opuch alebo začervenanie)
- kašeľ, namáhavé dýchanie
- bolesť hlavy
- krvácanie z nosa
- návaly tepla
- nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov

**Povedzte svojmu lekárovi**, ak začnete pociťovať akýkoľvek z týchto vedľajších účinkov ako závažný alebo problémový.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vplyv na to ako vaše srdce pracuje

Vo väčšine prípadov, vplyv na vaše srdce nebude mať žiadne príznaky. Ak pocítite príznaky súvisiace s týmto vedľajším účinkom, pravdepodobne to bude zahŕňať nepravidelný srdcový tep a dýchavičnosť.

- problémy s pečeňou, ktoré môžu spôsobiť svrbenie, zožltnutie očí alebo kože (*žltacku*), tmavo sfarbený moč, bolesť alebo nepríjemný pocit v pravej hornej oblasti žalúdka
- poruchy nechtov - napríklad bolestivá infekcia a opuch nechtových lôžok
- kožné trhliny (hlboké praskliny na koži alebo popraskaná koža)

**Povedzte svojmu lekárovi**, ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto príznakov.

**Menej časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- liečbou vyvolaný zápal pľúc, ktorý môže spôsobovať namáhavé dýchanie alebo kašeľ  
**Ihneď povedzte svojmu lekárovi**, ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto príznakov.

Ďalšie menej časté vedľajšie účinky zahŕňajú:

- výsledky krvných vyšetrení, ktoré ukazujú zmeny vo funkcii pečene (zvyčajne mierne a prechodné)

**Zriedkavé vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- závažné alergické reakcie (*pozrite sa na začiatok časti 4*)



**Časť niektorých vedľajších účinkov nie je známa (nemožno ju odhadnúť z dostupných údajov):**

- nepravidelný tlkot srdca (zmeny v elektrickej aktivite srdca)
- závažné kožné reakcie, ktoré môžu zahŕňať: vyrážku, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo ústach, odlupovanie kože, horúčku alebo akúkoľvek kombináciu uvedených prejavov
- pľúcna arteriálna hypertenzia (zvýšený krvný tlak v tepnách (krvných cievach) pľúc)

**Ak sa u vás prejavia iné vedľajšie účinky**

Ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

**Zníženie rizika hnačky a kožnej vyrážky**

**Tyverb môže spôsobiť závažnú hnačku**

Ak budete počas užívania Tyverbu trpieť hnačkou:

- pite veľké množstvo tekutín (8 až 10 pohárov denne), napríklad vodu, nápoje pre športovcov alebo iné číre tekutiny
- jedzte jedlá s nízkym obsahom tuku a s vysokým obsahom bielkovín namiesto mastných alebo korenistých jedál
- jedzte varenú zeleninu namiesto surovej zeleniny a pred jedením odstráňte z ovocia šupu
- vyhnite sa konzumácii mlieka a mliečnych výrobkov (vrátane zmrzliny)
- vyhnite sa užívaniu rastlinných doplnkov výživy (niektoré môžu spôsobovať hnačku).

**Povedzte svojmu lekárovi**, ak máte pretrvávajúcu hnačku.

**Tyverb môže spôsobiť kožnú vyrážku**

Váš lekár vám vyšetří kožu pred liečbou a počas liečby.

Pri starostlivosti o citlivú kožu:

- sa umývajte s mydlom bez chemických prísad
- používajte hypoalergénne kozmetické prípravky bez obsahu parfumu
- používajte slnečný krém (so slnečným ochranným faktorom [SPF] 30 alebo vyšším).

**Povedzte svojmu lekárovi**, ak dostanete kožnú vyrážku.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Tyverb**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri alebo fľaši a na škatuli.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Tyverb obsahuje**

Liečivo v Tyverbe je lapatinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát lapatinib-ditosylátu, čo zodpovedá 250 mg lapatinibu.

Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, povidón (K30), sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A), stearát horečnatý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol (400), polysorbát 80, žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

### **Ako vyzerá Tyverb a obsah balenia**

Filmom obalené tablety Tyverbu sú oválne, bikonvexné, žlté filmom obalené s označením „GS XJG“ na jednej strane.

Tyverb sa dodáva buď v blistroch alebo vo fľašiach.

### **Blistrové balenia**

Každé balenie Tyverbu obsahuje 70 alebo 84 tabliet v blistroch z hliníkovej fólie, z ktorých každý obsahuje 10 alebo 12 tabliet. Každá fólia má v strede perforáciu smerom nadol a môže sa rozdeliť na dva blistre s 5 alebo 6 tabletami v každom z nich, v závislosti od veľkosti balenia.

Tyverb je dostupný aj v multibaleniach obsahujúcich 140 filmom obalených tabliet, ktoré pozostávajú z 2 balení, z ktorých každé obsahuje 70 tabliet.

### **Fľaše**

Tyverb je taktiež dostupný v plastových fľašiach obsahujúcich 70, 84, 105 alebo 140 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Írsko

### **Výrobca**

Glaxo Wellcome S.A.  
Avenida de Extremadura 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Španielsko

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Nemecko

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.