

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tyverb 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține ditosilat monohidrat de lapatinib, echivalentul a 250 mg de lapatinib.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimat).

Comprimate filmate ovale, biconvexe, galbene, având textul “GS XJG” gravat pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tyverb este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces:

- în asociere cu capecitabina, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic, progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic (vezi pct. 5.1).
- în asociere cu trastuzumab, la pacienții cu boală metastatică cu receptori hormonali absenți, progresivă în urma unor terapii anterioare cu trastuzumab în combinație cu chimioterapie (vezi pct. 5.1).
- în asociere cu un inhibitor de aromatază la femeile cu boală metastatică cu receptori hormonali prezenți, aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent. Pacienții incluși în studiul pentru înregistrare nu au fost tratați anterior cu trastuzumab sau cu un inhibitor de aromatază (vezi pct. 4.4 și 5.1). Pentru acești pacienți, nu sunt disponibile date privind eficacitatea acestei combinații în comparație cu trastuzumab în combinație cu un inhibitor de aromatază.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tyverb trebuie inițiat doar de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Tumorile care exprimă (HER2) ErbB2 în exces sunt definite ca IHC3+, sau IHC2+ cu amplificare genică, sau doar amplificare genică. Starea HER2 trebuie determinată prin metode precise și validate.

Doze

Mod de administrare al asocierii Tyverb / capecitabină

Doza recomandată de Tyverb este 1250 mg (de exemplu cinci comprimate) o dată pe zi, continuu.

Doza recomandată de capecitabină este de 2000 mg/m² și zi, administrată în 2 prize, la 12 ore distanță, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile (vezi pct. 5.1). Capecitabina trebuie administrată în timpul

mesei sau în primele 30 de minute după masă. Vă rugăm să consultați informațiile complete de prescriere ale capecitabinei.

Mod de administrare al asocierii Tyverb / trastuzumab

Doza recomandată de Tyverb este 1000 mg (adică 4 comprimate) o dată pe zi, administrate continuu.

Doza recomandată de trastuzumab este de 4 mg/kg administrată intravenos ca doză de atac, urmată de o doză de 2 mg/kg intravenos săptămânal (vezi pct. 5.1). Vă rugăm să consultați informațiile complete de prescriere ale trastuzumab.

Mod de administrare al asocierii Tyverb / inhibitor de aromatază

Doza recomandată de Tyverb este 1500 mg (de exemplu șase comprimate) o dată pe zi, continuu.

Pentru detalii referitoare la doză, vă rugăm să consultați informațiile complete de prescriere ale inhibitorului de aromatază administrat concomitent.

Amânarea dozei și scăderea dozei

Evenimente cardiace

Administrarea Tyverb trebuie întreruptă la pacienții cu simptome asociate unei scăderi a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), de gradul 3 NCI CTCAE (Criteriile de Terminologie Comună ale Institutului Național de Cancer pentru Evenimente Adverse) sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului (vezi pct. 4.4). Tyverb poate fi readministrat, în doză mică (750 mg/zi atunci când este administrat cu trastuzumab, 1000 mg/zi atunci când este administrat cu capecitabină sau 1250 mg/zi atunci când este administrat cu un inhibitor de aromatază) după cel puțin 2 săptămâni și dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic.

Pneumopatie interstițială / pneumonită

Administrarea Tyverb trebuie oprită definitiv la pacienții care au simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare (vezi pct. 4.4).

Diareea

Administrarea Tyverb trebuie întreruptă la pacienții cu diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare) (vezi pct. 4.4 și 4.8). Administrarea Tyverb poate fi reluată într-o doză mai mică (scăzută de la 1000 mg/zi la 750 mg/zi, de la 1250 mg/zi la 1000 mg/zi sau de la 1500 mg/zi la 1250 mg/zi) când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin. Administrarea Tyverb trebuie oprită definitiv la pacienții cu diaree de gradul 4 NCI CTCAE.

Alte toxicități

Oprirea sau întreruperea temporară a administrării de Tyverb poate fi luată în considerare atunci când un pacient dezvoltă toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE. Administrarea poate fi reinițiată, atunci când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic, fie cu 1000 mg/zi în cazul administrării în asociere cu trastuzumab, 1250 mg/zi în cazul administrării cu capecitabină sau 1500 mg/zi în cazul administrării cu un inhibitor de aromatază. Dacă toxicitatea reapare, atunci Tyverb trebuie reinițiat cu o doză mai mică (750 mg/zi atunci când este administrat în asociere cu trastuzumab, 1000 mg/zi atunci când este administrat cu capecitabină sau 1250 mg/zi atunci când este administrat cu un inhibitor de aromatază).

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există experiență cu Tyverb la această grupă (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Tratamentul cu Tyverb trebuie întrerupt dacă modificările funcției hepatice sunt severe, iar pacienții nu trebuie să fie rețrați (vezi pct. 4.4).

Administrarea de Tyverb la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență, având în vedere expunerea crescută la medicament. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Datele privind administrarea de Tyverb / capecitabină și Tyverb / trastuzumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani sunt limitate.

Într-un studiu clinic de fază III cu Tyverb în asociere cu letrozol, din numărul total al pacienților cu neoplasm mamar metastatic cu receptori hormonal prezenți (Populația cu intenție de tratament N = 642), 44% au avut ≥ 65 ani. În general, nu au fost observate diferențe privind eficacitatea și siguranța asocierii Tyverb cu letrozol între acești pacienți și pacienții < 65 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Tyverb la copii și adolescenți cu vârsta de sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tyverb este pentru administrare orală.

Doza zilnică de Tyverb nu trebuie divizată în mai multe prize. Tyverb trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin o oră după ingestia de alimente. Pentru a scădea variabilitatea interindividuală, administrarea de Tyverb trebuie standardizată în relație cu ingestia de alimente, de exemplu întotdeauna cu o oră înainte de masă (vezi pct. 4.5 și 5.2 pentru informații privind absorbția).

Dozele omise nu trebuie înlocuite, administrarea reluându-se cu următoarea doză zilnică stabilită (vezi pct. 4.9).

Trebuie consultate informațiile complete de prescriere ale medicamentului administrat concomitent pentru a afla detalii importante referitoare la doze, incluzând scăderea dozei, contraindicațiile și informațiile privind siguranța.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datele clinice au arătat că Tyverb în asociere cu chimioterapie este mai puțin eficient decât trastuzumab în asociere cu chimioterapie.

Toxicitate cardiacă

Lapatinib a fost asociat cu raportări de scăderi ale FEVS (vezi pct 4.8). Lapatinib nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică. La pacienții cu afecțiuni care pot influența funcția ventriculului stâng (incluzând administrarea concomitentă cu medicamente cu potențial cardiotoxic), Tyverb trebuie administrat cu prudență. Evaluarea funcției cardiace, incluzând determinarea FEVS, trebuie efectuată la toți pacienții înaintea inițierii tratamentului cu Tyverb, pentru a verifica dacă la momentul inițial pacientul are o FEVS în limitele valorilor normale. FEVS trebuie evaluată în continuare de-a lungul tratamentului cu Tyverb, pentru a depista o eventuală scădere sub valoarea normală (vezi pct. 4.2). În unele cazuri, scăderea FEVS poate fi severă și poate duce la insuficiență cardiacă. Au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă. În studii efectuate în cadrul programului clinic de dezvoltare a lapatinib, au fost raportate evenimente cardiace inclusiv scăderi ale FEVS la aproximativ 1% din pacienți. Scăderi simptomatice ale FEVS au fost observate la aproximativ 0,3% din pacienții tratați cu lapatinib. Totuși, într-un studiu pivot când lapatinib a fost administrat în asociere cu trastuzumab în tratamentul cancerului metastatic, incidența evenimentelor cardiace, inclusiv scăderi ale FEVS, a fost mai mare (7%) comparativ cu grupul în care lapatinib a fost administrat în monoterapie (2%). Evenimentele cardiace observate în acest studiu au fost comparabile ca tip și severitate cu cele observate anterior cu lapatinib.

Într-un studiu dedicat, controlat cu placebo, încrucișat, la subiecți cu tumori solide în stadiu avansat, a fost demonstrată o prelungire a intervalului QTc dependentă de doză.

Se recomandă precauție dacă Tyverb este administrat la pacienți cu afecțiuni care pot determina prelungirea intervalului QTc (incluzând hipokaliemie, hipomagneziemie și interval QT prelungit congenital), administrarea concomitentă cu alte medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau afecțiuni care cresc expunerea la lapatinib, cum este administrarea concomitentă cu inhibitori potenți CYP3A4. Hipokaliemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului. Trebuie efectuate electrocardiograme, cu măsurarea intervalului QT, cu una până la două săptămâni înainte de începerea terapiei cu Tyverb. Când este indicat clinic, de exemplu, după inițierea unui tratament concomitent care poate afecta intervalul QT sau care poate interacționa cu lapatinib, trebuie avută în vedere, de asemenea, efectuarea de EKG.

Boală pulmonară interstițială și pneumonie

Lapatinib a fost asociat cu raportări de toxicitate pulmonară, inclusiv pneumopatie interstițială și pneumonită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome de toxicitate pulmonară (dispnee, tuse, febră) și tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților ale căror simptome sunt de grad 3 NCI CTCAE sau mai mare. Toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie. Au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă.

Hepatotoxicitate

În timpul utilizării Tyverb a fost observată hepatotoxicitatea, care în cazuri rare poate fi letală. Hepatotoxicitatea poate apărea în decurs de câteva zile până la câteva luni după inițierea tratamentului. În momentul inițierii tratamentului, pacienții trebuie informați despre potențialul hepatotoxic. Funcția hepatică (valorile transaminazelor, bilirubinei și fosfatazei alcaline) trebuie monitorizată înaintea începerii tratamentului și apoi lunar, sau în funcție de starea clinică. Tratamentul cu Tyverb trebuie întrerupt dacă modificările funcției hepatice sunt severe, iar pacienții nu trebuie să fie rețrați. Pacienții purtători ai alelelor HLA DQA1*02:01 și DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea Tyverb. Într-un studiu clinic randomizat, de amploare, în care s-a administrat Tyverb în monoterapie (n = 1194), frecvența cumulată a leziunilor hepatice severe (ALT > 5 ori decât limita superioară a normalului, NCI CTCAE grad 3) după 1 an de tratament a fost 2,8%. Frecvența cumulată la purtătorii de alele DQA1*02:01 și DRB1*07:01 a fost de 10,3%, iar la non-purtătorii a fost de 0,5%. Riscul prezenței alelelor HLA este frecvent (15 până la 25%) la populația caucaziană, asiatică, africană și hispanică, dar este mai mic (1%) la populația japoneză.

Prudența este obligatorie dacă Tyverb este prescris la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau

severă și la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Diareea

Diareea, inclusiv diareea severă, a fost raportată în tratamentul cu Tyverb (vezi pct. 4.8). Diareea poate pune viața în pericol dacă e însoțită de deshidratare, insuficiență renală, neutropenie și/sau dezechilibru electrolitic și au fost raportate cazuri letale. Diareea apare devreme, în general, în timpul tratamentului cu Tyverb, la aproape jumătate din pacienți apărând diareea în primele 6 zile de tratament. Acesta durează, de obicei, 4-5 zile. Diareea indusă de Tyverb este, de obicei, de grad mic, diareea severă de grad 3 și 4 NCI CTCAE apărând la între 1 până la 10% dintre pacienți. În momentul începerii tratamentului, trebuie determinate caracteristicile tranzitului intestinal al pacienților și orice alte simptome (de exemplu febră, crampe dureroase, greață, vărsături, amețeli și senzația de sete) pentru a permite sesizarea modificărilor care apar pe parcursul tratamentului și pentru a ajuta identificarea pacienților cu risc crescut de diaree. Pacienții trebuie sfătuiți să semnaleze rapid orice modificare a tranzitului intestinal. În potențialele cazuri severe de diaree, trebuie luată în considerare determinarea numărului de neutrofile și măsurarea temperaturii corpului. Tratamentul preventiv al diareei cu medicamente anti-diareice este important. Cazurile severe de diaree pot necesita administrarea orală sau intravenoasă de electroliti și lichide, administrarea de antibiotice cum ar fi fluorochinolone (în special dacă diareea persistă peste 24 de ore, este prezentă febra sau gradul 3 sau 4 de neutropenie) și întreruperea temporară sau oprirea terapiei cu Tyverb (vezi pct. 4.2 – amânarea dozei și scăderea dozei – diareea).

Reacții cutanate grave

În urma administrării Tyverb au fost raportate reacții cutanate grave. Tratamentul cu Tyverb trebuie întrerupt dacă se suspectează eritem multiform sau reacții care pun viața în pericol, cum este sindromul Stevens-Johnson, sau necroliză toxică epidermică (de exemplu erupție cutanată progresivă cu pustule sau leziuni ale mucoasei).

Tratamentul concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A4

Tratamentul concomitent cu inductori ai CYP3A4 trebuie evitat datorită riscului de scădere a expunerii la lapatinib (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie evitat datorită riscului de expunere crescută la lapatinib (vezi pct. 4.5).

Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu Tyverb (vezi pct. 4.5).

Administrarea orală concomitentă de Tyverb cu medicamente cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8 trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitat tratamentul concomitent cu medicamente care cresc pH-ul gastric, deoarece solubilitatea și absorbția lapatinib pot scădea (vezi pct. 4.5).

Tyverb conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra lapatinibului

Lapatinib este metabolizat predominant de către CYP3A (vezi pct. 5.2).

La voluntari sănătoși cărora li s-a administrat ketoconazol, un puternic inhibitor al CYP3A4, în doză

de 200 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, expunerea sistemică la lapatinib (100 mg pe zi) a crescut de circa 3,6 ori, iar timpul de înjumătățire a crescut de 1,7 ori. Administrarea concomitentă de Tyverb cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ritonavir, saquinavir, telitromicină, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodonă) trebuie evitată. Administrarea concomitentă de Tyverb cu inhibitori moderați ai CYP3A4 trebuie inițiată cu prudență, iar reacțiile adverse clinice trebuie atent monitorizate.

La voluntari sănătoși cărora li s-a administrat carbamazepină, un inductor al CYP3A4, în doze de 100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile și 200 mg de două ori pe zi timp de 17 zile, expunerea sistemică la lapatinib a scăzut cu aproximativ 72%. Administrarea concomitentă de Tyverb cu inductori cunoscuți ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau *Hypericum perforatum* [sunătoare]) trebuie evitată.

Lapatinib este un substrat al proteinelor transportoare Pgp și BCRP. Inhibitorii (ketoconazol, itraconazol, chinidină, verapamil, ciclosporină și eritromicină) și inductorii (rifampicină și sunătoare) acestor proteine poate influența expunerea la lapatinib și/sau distribuția acestuia (vezi pct. 5.2).

Solubilitatea lapatinibului este dependentă de pH. Trebuie evitat tratamentul concomitent cu medicamente care cresc pH-ul gastric, deoarece solubilitatea și absorbția lapatinibului pot scădea. Tratamentul anterior cu un inhibitor al pompei de protoni (esomeprazol) a scăzut, în medie, expunerea la lapatinib cu 27% (interval: 6% până la 49%). Acest efect scade o dată cu creșterea vârstei de la aproximativ 40 la 60 de ani.

Efectele lapatinibului asupra altor medicamente

In vitro, la concentrații semnificative clinic, lapatinibul inhibă CYP3A4. Administrarea orală concomitentă de Tyverb cu midazolam a determinat o creștere cu aproximativ 45% a ASC pentru midazolm. Nu s-a înregistrat nicio creștere semnificativă clinic a ASC în cazul administrării intravenoase a midazolam. Administrarea orală concomitentă de Tyverb cu medicamente cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 (de ex. cisapridă, pimozidă și chinidină) trebuie evitată (vezi punctele 4.4 și 5.2).

In vitro, la concentrații semnificative clinic, lapatinibul inhibă CYP2C8. Administrarea concomitentă de Tyverb cu medicamente cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP2C8 (de ex. repaglinidă) trebuie evitată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Administrarea concomitentă de lapatinib cu paclitaxel intravenos a crescut expunerea paclitaxelului cu 23%, datorită inhibiției CYP2C8 și/sau a Pgp de către lapatinib. În studiile clinice a fost observată o creștere a incidenței și a severității diareei și neutropeniei la utilizarea acestei combinații. Se recomandă prudență dacă se administrează concomitent lapatinib cu paclitaxel.

Administrarea concomitentă de lapatinib cu docetaxel intravenos nu a afectat semnificativ ASC sau C_{max} a vreunei dintre cele două substanțe active. Cu toate acestea, apariția neutropeniei induse de docetaxel a fost crescută.

Administrarea concomitentă de Tyverb cu irinotecan (în cazul administrării în cadrul terapiei FOLFIRI) a determinat o creștere cu aproximativ 40% a ASC pentru SN-38, metabolitul activ al irinotecanului. Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu este cunoscut, dar se presupune că se datorează inhibării uneia sau mai multor proteine transportoare, de către lapatinib. Se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse în cazul administrării concomitente a Tyverb cu irinotecan și luarea în considerare a unei eventuale scăderi a dozei de irinotecan.

Lapatinib inhibă proteina transportoare Pgp *in vitro* la concentrații relevante clinic. Administrarea concomitentă de lapatinib cu digoxină administrată oral a condus la creșterea cu aproximativ 80% a ASC a digoxinei. Este necesară prudență când se dozează lapatinib concomitent cu medicamente cu indice terapeutic îngust care sunt substraturi ale Pgp, și trebuie avută în vedere o scădere a dozei de substrat pentru Pgp.

Lapatinib inhibă proteinele transportoare BCRP și OATP1B1 *in vitro*. Semnificația clinică a acestui efect nu a fost evaluată. Nu poate fi exclus ca lapatinib să afecteze farmacocinetica substraturilor pentru BCRP (de ex. topotecan) și OATP1B1 (de ex. rosuvastatină) (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă de Tyverb cu capecitabină, letrozol sau trastuzumab nu a influențat semnificativ farmacocinetica acestor medicamente (sau a metaboliților capecitabinei) sau a lapatinibului.

Interacțiuni cu alimente și băuturi

Biodisponibilitatea lapatinibului crește de circa 4 ori când este administrat cu alimente, depinzând de exemplu de conținutul în grăsime al alimentului. Mai mult, în funcție de tipul de alimente, biodisponibilitatea este de aproximativ 2-3 ori mai mare atunci când lapatinib este administrat la 1 oră după masă, comparativ cu administrarea cu 1 oră înainte de prima masă a zilei (vezi punctele 4.2 și 5.2).

Sucul de grapefruit poate inhiba CYP3A4 în peretele intestinal și poate crește biodisponibilitatea lapatinibului, și de aceea trebuie evitat în timpul tratamentului cu Tyverb.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficiente și să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Tyverb și timp de minimum 5 zile de la ultima doză.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de Tyverb de către femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Tyverb nu trebuie folosit în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Siguranța utilizării Tyverb în timpul alăptării nu a fost stabilită. Nu se cunoaște dacă lapatinib se excretă în laptele matern. La șobolani, a fost observată întârzierea creșterii puilor care au fost expuși la lapatinib prin alăptare. Alăptarea trebuie întreruptă definitiv la femeile la care se administrează tratament cu Tyverb și timp de minimum 5 zile de la ultima doză.

Fertilitatea

Nu există date adecvate privind utilizarea Tyverb la femeile aflate la vârstă fertilă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tyverb nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Un efect negativ asupra unor asemenea activități nu poate fi anticipat din farmacologia lapatinibului. Starea clinică a pacientului și profilul de siguranță ale lapatinibului trebuie luate în considerare în evaluarea capacității pacientului de a efectua activități care necesită discernământ, abilități motorii sau cognitive.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Siguranța lapatinibului a fost evaluată în monoterapie sau în asociere cu alte chimioterapii pentru

diverse neoplazii la mai mult de 20 000 pacienți, inclusiv la 198 pacienți cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu capecitabină, 149 pacienți cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu trastuzumab și la 654 pacienți cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu letrozol (vezi pct. 5.1).

Cele mai frecvente reacții adverse (>25%) din timpul terapiei cu lapatinib au fost cele gastro-intestinale (cum sunt diaree, greață și vărsături) și erupțiile cutanate tranzitorii. De asemenea, eritrodisestezia palmo-plantară (EPP) a fost frecventă (> 25%) când lapatinib a fost administrat în asociere cu capecitabină. Incidența EPP a fost similară în brațul cu lapatinib plus capecitabină cât și în brațul cu capecitabină în monoterapie. Diareea a fost cea mai frecventă dintre reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului la administrarea lapatinib în asociere cu capecitabină sau cu letrozol. Nu au fost raportate reacții adverse suplimentare privind asocierea lapatinibului cu trastuzumab. A fost înregistrată o creștere a incidenței de toxicitate cardiacă, dar aceste evenimente au fost comparabile din punct de vedere al tipului și severității cu cele raportate din programul clinic al lapatinibului (vezi pct 4.4 – Toxicitate cardiacă). Datele au fost obținute dintr-un studiu pivot în care 149 de pacienți au fost expuși acestei combinații.

Tabel cu lista reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate a fi asociate cu lapatinib în monoterapie sau lapatinib în asociere cu capecitabină, trastuzumab sau letrozol.

Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, în cadrul fiecărei grupe de frecvență.

Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie (vezi pct. 4.3)
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Anorexie
Tulburări psihice	
Foarte frecvente	Insomnie*
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee ⁺
Frecvente	Cefalee*
Tulburări cardiace	
Frecvente	Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (vezi pct. 4.2 – scăderea dozei – evenimente cardiace și pct. 4.4)
Cu frecvență necunoscută	Artimii ventriculare/torsada vârfurilor, prelungirea intervalului QT în electrocardiogramă
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Eritem facial ⁺
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Epistaxis ⁺ , tuse ⁺ , dispnee ⁺
Mai puțin frecvente	Pneumopatie interstițială/pneumonită.
Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială pulmonară**.
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Diaree, care poate duce la deshidratare (vezi pct. 4.2 – amânarea dozei și scăderea dozei – alte toxicități și pct. 4.4), greață, vărsături, dispepsie*, stomatită*, constipație*, dureri abdominale*
Frecvente	Constipație ⁺

Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Hiperbilirubinemie, hepatotoxicitate (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii (inclusiv dermatită acneiformă) (vezi pct. 4.2 – amânarea dozei și scăderea dozei – alte toxicități), xerodermie ⁺⁺ , eritrodisestezie palmo-plantară [*] , alopecie ⁺ , prurit ⁺
Frecvente	Afecțiuni ale unghiilor, incluzând paronichie, fisuri ale pielii
Cu frecvență necunoscută	Reacții cutanate grave, inclusiv sindromul Stevens Johnson (SJS) și necroliză epidemică toxică (NET)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Dureri ale extremităților ⁺⁺ , dorsalgii ⁺⁺ , artralгии ⁺
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, inflamații ale mucoaselor [*] , astenie ⁺

* Aceste reacții adverse au fost observate la administrarea lapatinib în asociere cu capecitabină.

+ Aceste reacții adverse au fost observate la administrarea lapatinib în asociere cu letrozol.

** Reacții adverse din raportări spontane și literatura de specialitate.

Descrierea anumitor reacții adverse

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng și prelungirea intervalului QT

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a fost raportată la circa 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat lapatinib, și a fost asimptomatică în peste 70% dintre cazuri. Scăderile FEVS s-au remis ori s-au ameliorat la peste 70% dintre cazuri, dintre acestea aproximativ 60% la oprirea tratamentului cu lapatinib iar la aproximativ 40% din aceste cazuri tratamentul cu lapatinib a fost continuat. Scăderi simptomatice ale FEVS au fost observate la aproximativ 0,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat monoterapie cu lapatinib sau în asociere cu alte medicamente antineoplazice. Reacțiile adverse observate au fost dispnee, insuficiență cardiacă și palpitații. În general 58% dintre acești pacienți simptomatici și-au revenit. Scăderea FEVS a fost raportată la 2,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu capecitabină, comparativ cu 1,0% în cazul capecitabinei în monoterapie. Scăderea FEVS a fost raportată la 3,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu letrozol, comparativ cu 1,3% în cazul pacienților cărora li s-a administrat letrozol plus placebo. Au fost raportate scăderi ale FEVS la 6,7% din pacienții cărora li s-a administrat lapatinib în combinație cu trastuzumab, comparativ cu 2,1% la pacienții cărora li s-a administrat numai lapatinib.

Într-un studiu dedicat privind intervalul QT, la pacienții cu tumori solide în stadiu avansat, a fost observată o prelungire dependentă de concentrație, a intervalului QTcF (medie maximă $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; Î 90% 4,08, 13,42) (vezi pct. 4.4).

Diareea

Diareea a survenit la aproximativ 65% dintre pacienții cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu capecitabină și la 64% dintre pacienții cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu letrozol și la 62% dintre pacienții cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu trastuzumab. Cele mai multe cazuri de diaree au fost de gradul 1 sau 2 și nu au dus la oprirea tratamentului cu lapatinib. Diareea răspunde bine la tratamentul preventiv (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, au fost raportate câteva cazuri de insuficiență renală acută secundară deshidratării severe determinată de diaree.

Erupție cutanată

Erupțiile cutanate au survenit la aproximativ 28% dintre pacienții cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu capecitabină, la 45% dintre pacienții cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu letrozol și la 23% dintre pacienții cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu trastuzumab. Erupția a fost în general de grad scăzut și nu a dus la oprirea tratamentului cu lapatinib. Se recomandă ca medicii prescriptori să solicite efectuarea unui consult dermatologic înaintea inițierii tratamentului și

în mod frecvent în timpul acestuia. Pacienții cu reacții cutanate trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare și să utilizeze creme cu spectru larg de protecție și cu factor de protecție solară (SPF) ≥ 30 . În cazul unei reacții cutanate se recomandă efectuarea unei examinări medicale complete la fiecare vizită, timp de cel puțin o lună de la vindecare. Pacienții cu reacții cutanate extensive sau persistente trebuie îndrumați să se adreseze unui medic dermatolog.

Hepatotoxicitate

Riscul de hepatotoxicitate indusă de administrarea de lapatinib a fost asociat cu prezența alelelor HLA DQA1*02:01 și DRB1*07:01 (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru inhibiția fosforilării EGFR (ErbB1) și/sau a HER2 (ErbB2) (ErbB1). Doza maximă orală de lapatinib care a fost administrată în studiile clinice este de 1800 mg o dată pe zi.

Cazuri de supradozaj, simptomatice sau asimptomatice, au fost raportate în cazul pacienților tratați cu Tyverb. În cazul pacienților care au utilizat până la 5000 mg de lapatinib, simptomele observate au inclus reacții adverse cunoscute, asociate administrării de lapatinib (vezi pct. 4.8) și, în unele cazuri, leziuni ale pielii scalpului și/sau inflamația mucoaselor. În cazul unui singur pacient care a luat 9000 mg de Tyverb, a fost observată tahicardie sinusală (cu EKG normal).

Deoarece lapatinib nu se excretă renal în mod semnificativ și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca hemodializa să fie o metodă eficientă de a crește eliminarea lapatinibului.

Tratamentul instituit ulterior trebuie să respecte indicațiile clinice sau recomandările Centrului de Informare Toxicologică – în cazul în care acestea sunt disponibile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori ai tirozin-kinazei pentru receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), codul ATC: L01EH01.

Mecanism de acțiune

Lapatinib, o 4-anilinochinazolină, este un inhibitor al domeniilor tirozin-kinazice intracelulare atât ale receptorilor EGFR (ErbB1) cât și ale HER2 (ErbB2) (constantele aparente de inhibiție estimate sunt de 3nM, respectiv de 13nM) cu o disociere lentă de acești receptori (timpul de înjumătățire mai mare sau egal cu 300 de minute). Lapatinib inhibă creșterea celulară tumorală mediată de ErbB *in vitro* și la diverse modele animale.

Asocierea lapatinib cu trastuzumab poate aduce un mecanism de acțiune complementar cât și posibilitatea nesuprapunerii mecanismelor de rezistență. Efectele lapatinibului de inhibare a creșterii au fost evaluate pe linii celulare condiționate cu trastuzumab. *In vitro*, lapatinib a avut un efect semnificativ împotriva liniilor celulare HER2-amplificate ale neoplasmului mamar selectate pentru

creștere pe termen lung în medii ce conțin trastuzumab și a avut efect sinergic în asociere cu trastuzumab în aceste linii celulare.

Eficacitate clinică și siguranță

Tratamentul asociat cu Tyverb și capecitabină

Eficacitatea și siguranța Tyverb în asociere cu capecitabina, la pacienții cu neoplasm mamar și stare generală bună au fost evaluate într-un studiu randomizat, de fază III. Pacienții eligibili pentru înrolare prezentau exprimarea în exces a HER2, neoplasm mamar local avansat sau metastatic, care a progresat după tratament anterior ce a inclus taxani, antracicline și trastuzumab. FEVS a fost evaluat la toți pacienții (folosind ecocardiografia [Echo] sau ventriculografia radioizotopică - MUGA) înainte de inițierea tratamentului cu Tyverb, pentru a verifica dacă la momentul inițial FEVS era în limite normale. Pe parcursul studiului clinic, FEVS a fost monitorizată la intervale de aproximativ opt săptămâni în timpul tratamentului cu Tyverb, pentru a avea siguranța că nu a scăzut sub limita inferioară convențională a normalului. Majoritatea scăderilor FEVS (peste 60% din evenimente) au fost observate în timpul primelor nouă săptămâni de tratament, însă datele privind o expunere de lungă durată au fost limitate.

Pacienții au fost randomizați să primească fie Tyverb 1250 mg o dată pe zi (continuu) plus capecitabină (2000 mg/m² și zi, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile), fie doar capecitabină (2500 mg/m² și zi, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile). Obiectivul final primar a fost timpul până la progresia bolii (TPP). Evaluarea a fost efectuată de către investigatorii studiului și de o comisie independentă de revizuire, care nu a fost informată cu privire la tratament. Studiul a fost oprit pe baza rezultatelor unei analize intermediare planificată anterior care a arătat o ameliorare a TPP la pacienții care au fost tratați cu Tyverb plus capecitabină. Un număr suplimentar de 75 de pacienți au fost înrolați în studiu, în intervalul dintre analiza intermediară și oprirea înrolării. Analiza investigatorilor pe baza datelor din momentul opririi înrolării este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1 Date referitoare la timpul până la progresia bolii din Studiul EGF100151 (Tyverb/capecitabină)

	Evaluare de către investigator	
	Tyverb (1250 mg/zi)+ capecitabină (2000 mg/m ² și zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile)	Capecitabină (2500 mg/m ² și zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile)
	(N = 198)	(N = 201)
Numărul de evenimente TPP	121	126
TPP median, săptămâni	23,9	18,3
Risc relativ	0,72	
(ÎI95%)	(0,56, 0,92)	
valoarea p	0,008	

Evaluarea independentă a datelor a demonstrat de asemenea că Tyverb, atunci când a fost administrat în asociere cu capecitabină, a crescut semnificativ timpul până la progresia bolii (Risc relativ 0,57 [ÎI 95% 0,43; 0,77] p = 0,0001) comparativ cu capecitabină în monoterapie.

Rezultatele unei analize actualizate a datelor de supraviețuire generală la 28 septembrie 2007, sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2 Date referitoare la supraviețuirea generală din studiul EGF100151 (Tyverb/capecitabină)

	Tyverb (1250 mg/zi)+ capecitabină (2000 mg/m² și zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile)	Capecitabină (2500 mg/m² și zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile)
	(N = 207)	(N = 201)
Numărul de pacienți care au decedat	148	154
Supraviețuirea medie generală, săptămâni	74,0	65,9
Risc relativ	0,9	
(Î 95%)	(0,71, 1,12)	
Valoarea p	0,3	

În brațul cu tratament combinat, au fost 4 (2%) progresii la nivelul sistemului nervos central, comparativ cu 13 (6%) progresii în brațul cu capecitabină în monoterapie.

Sunt disponibile date cu privire la eficacitatea și siguranța Tyverb în asociere cu capecitabină comparativ cu trastuzumab în asociere cu capecitabină. Un studiu de fază III randomizat (EGF111438) (N = 540) a comparat efectul celor 2 scheme de tratament asupra incidenței recăderilor la nivelul SNC ca localizare a primei recidive la femeile cu neoplasm mamar metastatic, ale căror tumori exprimă HER2 în exces. Pacienții au fost randomizați fie pentru administrare de Tyverb 1250 mg o dată pe zi (continuu) plus capecitabină (2000 mg/m² și zi, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile), fie trastuzumab (doza de încărcare de 8 mg/kg urmată de 6 mg/kg la intervale de trei săptămâni) plus capecitabină (2500 mg/m² și zi, în zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile). Randomizarea a fost stratificată în funcție de tratamentul anterior cu trastuzumab și în funcție de numărul de administrări anterioare a tratamentului pentru boala metastatică. Studiul a fost oprit, deoarece analiza intermediară (N = 475) a arătat o incidență scăzută a evenimentelor la nivelul SNC și eficacitatea superioară a brațului cu trastuzumab plus capecitabină în termeni de supraviețuire fără progresie a bolii și supraviețuire generală (vezi rezultatele analizei finale în tabelul 3).

În brațul cu Tyverb plus capecitabină, 8 pacienți (3,2%) au avut SNC ca localizare a primei progresii comparativ cu 12 pacienți (4,8%) în brațul cu trastuzumab plus capecitabină.

Efectul lapatinib asupra metastazelor la nivel SNC

În tratamentul metastazelor diagnosticate la nivelul SNC, lapatinib a demonstrat o activitate modestă în ceea ce privește răspunsul la obiectivele stabilite. În neoplasmul mamar metastatic și incipient, s-a observat o activitate limitată în prevenirea metastazelor la nivelul SNC.

Tabelul 3 Analiza supraviețuirii fără progresie a bolii și a supraviețuirii generale evaluată de către investigator

	Supraviețuirea fără progresie a bolii evaluată de către investigator		Supraviețuirea generală	
	Tyverb (1250 mg/zi) + capecitabină (2000 mg/m ² și zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile)	Trastuzumab (doza de încărcare de 8 mg/kg urmată de 6 mg/kg la intervale de 3 săptămâni) + capecitabină (2500 mg/m ² și zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile)	Tyverb (1250 mg/zi) + capecitabină (2000 mg/m ² și zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile)	Trastuzumab (doza de încărcare de 8 mg/kg urmată de 6 mg/kg la intervale de 3 săptămâni) + capecitabină (2500 mg/m ² și zi, zilele 1-14 dintr-un ciclu de 21 de zile)
Populație ITT				
N	271	269	271	269
Număr (%) cu eveniment ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Estimare Kaplan-Meier, luni ^a				
Valoare mediană (Î 95%)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Risc relativ stratificat ^b				
RR (Î 95%)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
Valoare p	0,021		0,095	
Pacienți la care s-a administrat anterior trastuzumab*				
N	167	159	167	159
Număr (%) cu eveniment ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Valoare mediană (Î 95%)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
RR (Î 95%)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Pacienți la care nu s-a administrat anterior trastuzumab*				
N	104	110	104	110
Număr (%) cu eveniment ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Valoare mediană (Î 95%)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
RR (Î 95%)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
ÎÎ = interval de încredere				
a. Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) a fost definită ca perioada de la randomizare până la cea mai apropiată dată a progresiei bolii sau deces de orice cauză, sau până la data de la care nu mai dispunem de informații.				
b. Estimarea Pike a ratei de risc, <1 indică un risc mai mic pentru Tyverb plus capecitabină comparativ cu trastuzumab plus capecitabină.				
1. Evenimentul SFP este Progresat sau Decedat și evenimentul Supraviețuire Generală este Decedat din orice cauză.				
2. NE = valoarea mediană nu a fost atinsă.				
* Analiză post hoc				

Tratamentul asociat cu Tyverb și trastuzumab

Eficacitatea și siguranța lapatinib în asociere cu trastuzumab, la pacienții cu neoplasm mamar metastatic au fost evaluate într-un studiu randomizat. Pacienții eligibili pentru înrolare au fost femei care prezentau neoplasm mamar metastatic stadiu IV ErbB2 amplificare genică (exprimarea proteică în exces), cărora li s-a administrat tratament ce a inclus antraciline și taxani. Suplimentar, conform protocolului, investigatorii au raportat progresul pacienților în ceea ce privește cel mai recent regim de tratament conținând trastuzumab, în situația metastatică. Media regimurilor de tratament conținând trastuzumab a fost de trei.

Pacienții au fost randomizați să li se administreze fie oral lapatinib 1000 mg o dată pe zi plus trastuzumab 4 mg/kg administrat intravenos ca doză de atac, urmată de o doză săptămânală de 2 mg/kg intravenos (N = 148), fie oral lapatinib 1500 mg o dată pe zi (N = 148). Pacienții care au avut ca obiectiv progresia bolii după ce li s-a administrat cel puțin 4 săptămâni de tratament cu lapatinib în monoterapie au fost eligibili să schimbe conduita la tratamentul asociat. Din 148 de pacienți cărora li s-a administrat tratament în monoterapie, 77 (52%) de pacienți au fost aleși la momentul progresiei bolii să li se administreze tratamentul asociat.

Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) a fost criteriul principal final de evaluare a eficacității și rata de răspuns generală și supraviețuire generală (SG) au fost criterii secundare finale de evaluare. Valoarea medie a vârstei a fost de 51 ani și 13% au fost de 65 ani sau mai vârstnici. Nouăzeci și patru la sută (94%) au aparținut rasei albe. Majoritatea pacienților în ambele brațe ale studiului au avut boli viscerale (215 [73%] din pacienți). În plus, 150 [50%] din pacienți prezentau receptori hormonali negativi. În tabelul 4 este prezentat un sumar al criteriilor principale de evaluare a eficacității și supraviețuirea generală. În tabelul 5 sunt prezentate rezultatele analizei de subgrup bazate pe factor de stratificare predefinit (status-ul receptorului hormonal).

Tabel 4 Date referitoare la Supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea generală (Tyverb/ trastuzumab)

	Lapatinib plus trastuzumab (N = 148)	Lapatinib (N = 148)
Valoare mediană SFP¹, săptămâni (95% Î)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Risc relativ (95% Î)	0,73 (0,57, 0,93)	
Valoarea P	0,008	
Rată de răspuns, % (95% Î)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
Decedat	105	113
Valoare mediană Supraviețuire generală¹, luni (95% Î)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Risc relativ (95% Î)	0,74 (0,57, 0,97)	
Valoare P	0,026	

SFP = Supraviețuirea fără progresia bolii; Î = Interval de încredere

¹Estimare Kaplan-Meyer

Tabel 5 Sumar al SFP și supraviețuire generală în studii cu receptor hormonal negativ

	Valoare mediană SFP	Valoare mediană SG
Lap+Tras	15,4 săpt. (8,4, 16,9)	17,2 luni (13,9, 19,2)
Lap	8,2 săpt. (7,4, 9,3)	8,9 luni (6,7, 11,8)
RR (95% Î)	0,73 (0,52, 1,03)	0,62 (0,42, 0,90)

Tratamentul asociat cu Tyverb și letrozol

Tyverb a fost studiat în asociere cu letrozol pentru tratamentul femeilor cu neoplasm mamar în stadiu

avansat sau metastatic, cu receptori hormonal prezenți (receptori de estrogen [ER] prezenți și/sau receptori de progesteron [PgR] prezenți), aflate în postmenopauză.

Studiul de fază III (EGF30008) a fost randomizat, dublu-orb și placebo controlat. În studiu au fost înrolați pacienți care nu au fost tratați anterior pentru boala lor metastatică.

Din populația care exprimă HER-2 în exces, au fost înrolați doar 2 pacienți cărora li s-a administrat anterior trastuzumab, 2 pacienți cărora li s-a administrat anterior tratament cu un inhibitor de aromatază și aproximativ jumătate cărora li s-a administrat tamoxifen.

Pacienții au fost randomizați pentru a primi letrozol 2,5 mg o dată pe zi plus Tyverb 1500 mg o dată pe zi sau letrozol plus placebo. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea bolii și în funcție de perioada de timp de la întreruperea tratamentului antiestrogenic adjuvant anterior. Starea receptorului HER2 a fost determinată retrospectiv prin teste de laborator centralizate. Din toți pacienții randomizați pentru a primi tratament, 219 pacienți au avut tumori care exprimă receptorul HER 2 în exces și aceștia au reprezentat populația primară predeterminată pentru analiza de eficacitate. Au existat 952 pacienți cu tumori HER2 negative și un total de 115 pacienți a căror stare HER2 a tumorii nu a fost confirmată (fără probe din tumoră, fără rezultate ale analizei sau fără alte motive).

La pacienții cu neoplasm mamar care exprimă HER2 în exces, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) determinată de investigator a fost semnificativ mai mare în cazul letrozol plus Tyverb comparativ cu letrozol plus placebo. În populația HER2 negativă nu a existat niciun beneficiu la nivelul SFP când letrozol plus Tyverb a fost comparat cu letrozol plus placebo (vezi tabelul 6).

Tabelul 6 Date referitoare la supraviețuirea fără progresia bolii din studiul EGF30008 (Tyverb/letrozol)

	Populația care exprimă în exces HER2		Populația HER-2 negativă	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg /zi + Letrozol 2,5 mg/zi	Letrozol 2,5 mg/zi + placebo	Tyverb 1500 mg/zi + placebo	Letrozol 2,5 mg / zi + placebo
Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii, săptămâni (Î 95%)	35,4 (24,1 , 39,4)	13,0 (12,0 , 23,7)	59,7 (48,6 , 69,7)	58,3 (47,9 , 62,0)
Risc relativ	0,71 (0,53 , 0,96)		0,90 (0,77 , 1,05)	
Valoare p	0,019		0,188	
Rata de răspuns obiectiv (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Raportul șanselor	0,4 (0,2 , 0,9)		0,9 (0,7 , 1,3)	
Valoarea p	0,021		0,26	
Rata beneficiului clinic (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Raportul șanselor	0,4 (0,2 , 0,8)		1,0 (0,7 , 1,2)	
Valoarea p	0,003		0,199	
Î = interval de încredere HER2 în exces = IHC 3 + și/sau FISH pozitiv; HER2 negativ = IHC 0,1 + sau 2 + și/sau FISH negativ Rata beneficiului clinic a fost definită ca fiind completă plus răspunsul parțial plus boală stabilă timp de ≥6 luni. Î = interval de încredere				

În momentul analizei finale a SFP (cu o perioadă mediană de urmărire de 2,64 ani), datele generale de supraviețuire nu au fost complete și nu a existat o diferență semnificativă între grupurile de tratament în populația HER2-pozitivă; acest lucru nu s-a schimbat după urmărirea suplimentară (perioadă mediană de urmărire > de 7,5 ani; Tabelul 7).

Tabelul 7 Rezultate referitoare la supraviețuirea generală (SG) din studiul EGF30008 (numai la populația HER2-pozitivă)

	Tyverb 1500 mg / zi + Letrozol 2,5 mg /zi N = 111	Letrozol 2,5 mg /zi + placebo N = 108
Analiza SG pre-planificată (efectuată în momentul analizei finale a SFP, 03 iunie 2008)		
Mediana urmăririi (ani)	2,64	2,64
Decese (%)	50 (45)	54 (50)
Risc relativ ^a (Î 95%), valoare p ^b	0,77 (0,52 , 1,14); 0,185	
Analiza SG finală (analiză post-hoc, 07 August 2013)		
Mediana urmăririi (ani)	7,78	7,55
Decese (%)	86 (77)	78 (72)
Risc relativ (Î 95%), valoare p	0,97 (0,07 , 1,33); 0,848	
Valorile mediane din analiza Kaplan-Meier; RR și valorile p din modelele de regresie Cox ajustând factori importanți de prognostic.		
a. Estimarea riscului relativ al tratamentului, unde <1 indică un risc mai mic în cazul administrării letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg, comparativ cu letrozol 2,5 mg + placebo.		
b. Valoarea p din modelul de regresie Cox, stratificate pentru stadiul bolii și anterior terapiei adjuvante la momentul screening-ului.		

Electrofiziologie cardiacă

Efectul lapatinib asupra intervalului QT a fost evaluat într-un studiu unic-orb, controlat cu placebo, cu o singură secvență (placebo și tratament activ), încrucișat, la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat (EGF114271) (n = 58). În perioada de 4 zile în care s-a administrat tratamentul, au fost administrate trei doze de placebo, la interval de 12 ore, dimineața și seara, în Ziua 1, și în dimineața Zilei 2. Acestea au fost urmate de trei doze de lapatinib 2000 mg administrate în același mod. Măsurătorile, inclusiv electrocardiograme (EKG-uri) și probele pentru evaluarea farmacocinetică, au fost efectuate la momentul inițial și la aceleași moment din zi, în Ziua 2 și Ziua 4.

La populația evaluabilă (n = 37), media maximă $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (Î 90%) de 8,75 ms (4,08, 13,42) a fost observată la 10 ore la administrarea celei de-a treia doze de lapatinib 2000 mg. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ a depășit pragul de 5 ms și limita superioară a Î 90% a depășit pragul de 10 ms, în mai multe momente. Rezultatele populației din evaluarea farmacodinamică (n = 52) au corespuns celor aferente populației evaluabile (valoare maximă a $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (Î 90%) de 7,91 ms (4,13, 11,68) observate la 10 ore de la administrarea celei de-a treia doze de lapatinib 2000 mg).

Există o relație pozitivă între concentrațiile plasmatice ale lapatinib și $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Lapatinib a determinat o concentrație medie maximă de 3920 (3450-4460) ng/ml (medie geometrică/Î 95%), depășind media geometrică a $C_{\text{max,ss}}$ și valorile Î 95% observate după administrarea schemelor aprobate de dozare. Se poate anticipa o creștere suplimentară a expunerii maxime a lapatinib când lapatinib este administrat cu alimente în mod repetat (vezi pct. 4.2 și 5.2) sau concomitent cu inhibitori potenți ai CYP3A4. Când lapatinib este administrat în asociere cu inhibitori potenți ai CYP3A4, se poate anticipa ca intervalul QTc să se prelungească cu 16,1 ms (12,6-20,3 ms), așa cum a demonstrat o predicție pe bază de model (vezi pct. 4.4).

Efectele alimentelor asupra expunerii la lapatinib

Biodisponibilitatea și, în consecință, concentrațiile plasmatice ale lapatinib sunt crescute de ingestia de alimente, în funcție de conținutul alimentelor și momentul la care acestea sunt ingerate. Administrarea lapatinib la o oră după o masă duce la expuneri sistemice de aproximativ 2-3 ori mai mari, comparativ cu administrarea cu o oră înainte de o masă (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tyverb la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmului

mamar (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută după administrarea orală a lapatinibului este necunoscută, dar este incompletă și variabilă (un coeficient de variație a ASC de circa 70%). Concentrațiile serice apar după un timp de latență median de 0,25 ore (interval: 0 - 1,5 ore). Concentrațiile plasmatice maxime ($C_{\max}$) de lapatinib se realizează la circa 4 ore după administrare. Administrarea zilnică a 1250 mg lapatinib determină valori ale mediei geometrice a $C_{\max}$ la starea de echilibru (coeficient de variație) de 2,43 (76%) $\mu\text{g/ml}$ și valori ale ASC de 36,2 (79%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Expunerea sistemică la lapatinib este crescută atunci când este administrat cu alimente. Valorile ASC pentru lapatinib au fost de aproximativ 3 și 4 ori mai mari ($C_{\max}$ de aproximativ 2,5 și 3 ori mai mare) atunci când a fost administrat cu alimente cu conținut scăzut în grăsime (5% grăsime [500 de calorii]) sau, respectiv, cu conținut crescut în grăsime (50% grăsime [1000 de calorii]), comparativ cu administrarea în stare de repaus alimentar. Expunerea sistemică la lapatinib este, de asemenea, afectată de momentul administrării în relație cu consumul alimentelor. Referitor la administrarea cu 1 oră înainte de un mic dejun cu alimente cu conținut scăzut în grăsime, valorile ASC medii au fost de aproximativ 2 și 3 ori mai mari atunci când lapatinib a fost administrat cu o oră după o masă cu alimente cu conținut scăzut în grăsime sau, respectiv, cu conținut crescut în grăsime.

Distribuire

Lapatinib se leagă în proporție mare (peste 99%) de albumină și de alfa-1 acid glicoproteină. Studiile *in vitro* arată că lapatinib este un substrat pentru transportorii BCRP (ABCG1) și p-glicoproteina (ABCB1). De asemenea, lapatinib a demonstrat inhibiția *in vitro* a acestor transportori de eflux, precum și a transportorului de captare hepatică OATP 1B1, la concentrații semnificative clinic (valorile CI_{50} au fost de 2,3 $\mu\text{g/ml}$). Semnificația clinică a acestor efecte asupra farmacocineticii altor medicamente sau a activității farmacologice a altor medicamente antineoplazice nu este cunoscută.

Metabolizare

Lapatinib este metabolizat extensiv, mai ales de către CYP3A4 și CYP3A5, cu contribuții minore ale CYP2C19 și CYP2C8, până la diverși metaboliți oxidați, dintre care nici unul nu reprezintă mai mult de 14% din doza regăsită în materiile fecale sau 10% din concentrația plasmatică de lapatinib.

Lapatinib inhibă CYP3A (constanta de inhibiție: între 0,6 și 2,3 $\mu\text{g/ml}$) și CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/ml}$) *in vitro*, la concentrații semnificative clinic. Lapatinib nu a inhibat semnificativ următoarele enzime microzomale hepatice umane: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, și CYP2D6 sau enzimele UGT (*in vitro* valorile CI_{50} au fost mai mari sau egale cu 6,9 $\mu\text{g/ml}$).

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică a lapatinibului, măsurat după doză unică, crește o dată cu creșterea dozei. Cu toate acestea, administrarea zilnică de lapatinib duce la atingerea stării de echilibru în 6 – 7 zile, indicând un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de 24 de ore. Lapatinib este eliminat predominant prin metabolism, de către CYP3A4/5. Excreția biliară poate contribui de asemenea la eliminare. Principala cale de excreție a lapatinibului și a metaboliților săi este cea fecală. Lapatinibul nemetabolizat regăsit în materiile fecale reprezintă o mediană de 27% (între 3 și 67%) din doza orală. Mai puțin de 2% din doza administrată oral se excretă urinar (ca lapatinib și metaboliți ai săi).

Insuficiență renală

Farmacocinetica lapatinibului nu a fost studiată în mod specific la pacienții cu insuficiență renală sau care efectuează ședințe de hemodializă. Datele disponibile sugerează că nu este necesară ajustarea

dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica lapatinibului a fost examinată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (n = 8) sau severă (n = 4) (scoruri Child-Pugh între 7 și 9, respectiv mai mari de 9) și la 8 pacienți sănătoși, de control. Expunerea sistemică (ASC) la lapatinib după o singură doză orală de 100 mg, a crescut cu aproximativ 56% și 85% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, respectiv severă.

Administrarea de lapatinib la pacienții cu insuficiență hepatică necesită prudență (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Lapatinib a fost studiat la femele gestante de șobolan și iepure, la doze orale de 30, 60, și 120 mg/kg și zi. Nu au existat efecte teratogene; cu toate acestea, anomalii minore (arteră ombilicală pe partea stângă, coastă cervicală și osificare precoce) au apărut la șobolani, la doze ≥ 60 mg/kg și zi (de 4 ori mai mari decât expunerea clinică umană așteptată). La iepuri, lapatinib a fost asociat cu toxicitate maternă la 60 și 120 mg/kg și zi (8% și 23% din expunerea clinică umană așteptată) și avorturi la 120 mg/kg și zi. La ≥ 60 mg/kg și zi, s-au înregistrat scăderi ale greutății corporale fetale și variații scheletice minore. În studiul de dezvoltare pre- și postnatală la șobolan, o scăderea a supraviețuirii puilor a fost înregistrată între naștere și a 21-a zi postnatală, la doze de 60 mg/kg și zi sau mai mari (de 5 ori mai mari decât expunerea clinică umană așteptată). Cea mai mare doză fără efect în acest studiu a fost 20 mg/kg/zi.

În cazul studiilor de carcinogenitate orală pentru lapatinib, au fost observate leziuni cutanate grave la cele mai mari doze testate care au produs expuneri pe baza ASC de până la 2 ori mai mari la șoareci și șobolani masculi, și de până la 15 ori mai mari la femelele de șobolan, comparativ cu cele produse la om în urma administrării unei doze zilnice unice de 1250 mg lapatinib. În cazul șoarecilor, efectul carcinogenetic nu a fost evidențiat. În cazul șobolanilor, incidența hemanginomului benign al ganglionilor limfatici mezenterici a fost mai mare pentru anumite grupe de tratament decât pentru grupele de control. De asemenea, la femelele de șobolan care au fost expuse la doze de 7 și 10 ori mai mari decât doza zilnică unică de 1250 mg lapatinib administrată la om, s-a observat o creștere a infarctelor renale și necrozei papilare. La om, semnificația acestor date este incertă.

Nu au existat efecte asupra funcției gonadice, funcției de reproducere sau fertilității la șobolani masculi și femele, la doze de până la 120 mg/kg și zi (femele) și de până la 180 mg/kg și zi (masculi) (de 8, respectiv de 3 ori expunerea clinică umană așteptată). Efectul asupra fertilității umane nu este cunoscut.

Lapatinib nu a avut efecte clastogene sau mutagene într-o baterie de studii, inclusiv în testul aberației cromozomiale la hamsterul chinezesc, testul Ames, testul aberației cromozomiale pe limfocitele umane și la un test *in vivo* de aberație cromozomială a măduvei osoase la șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Povidonă (K30)

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (400)
Polisorbat 80
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere

2 ani

Flacoane

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tyverb este disponibil fie în blistere fie în flacoane.

Blistere

Administrarea Tyverb în asociere cu capecitabină

Fiecare cutie de Tyverb conține 70 de comprimate filmate, ambalate în blistere (poliamidă/aluminiu/clorură de polivinil/aluminiu) a câte 10 comprimate. Fiecare blister este perforat la mijloc, pentru a permite separarea blisterelor în doze zilnice de câte 5 comprimate.

Ambalajele multiple conțin 140 (2 cutii cu câte 70) de comprimate filmate.

Administrarea Tyverb în asociere cu un inhibitor de aromatază

Fiecare cutie de Tyverb conține 84 de comprimate filmate, ambalate în blistere (poliamidă/aluminiu/clorură de polivinil/aluminiu) a câte 12 comprimate. Fiecare blister este perforat la mijloc, pentru a permite separarea blisterelor în doze zilnice de câte 6 comprimate.

Flacoane

Tyverb este disponibil în flacoane de polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu un sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii care conțin 70, 84, 105 sau 140 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/440/001-007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 iunie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
România

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (AMBALAJ UNIC, PENTRU 14 ZILE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tyverb 250 mg comprimate filmate
lapatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține ditosilat monohidrat de lapatinib, echivalentul a 250 mg lapatinib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

70 de comprimate filmate
84 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/440/001	70 de comprimate
EU/1/07/440/003	84 de comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tyverb 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (AMBALAJ MULTIPLU, PENTRU 28 DE ZILE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tyverb 250 mg comprimate filmate
lapatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține ditosilat monohidrat de lapatinib, echivalentul a 250 mg lapatinib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

140 de comprimate filmate
Ambalaj multiplu: 140 (2 cutii cu câte 70) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/440/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tyverb 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON (AMBALAJ PENTRU 14 ZILE, FĂCÂND PARTE DIN AMBALAJUL MULTIPLU PENTRU 28 DE ZILE fără Blue Box)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tyverb 250 mg comprimate filmate
lapatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține ditosilat monohidrat de lapatinib, echivalentul a 250 mg lapatinib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

70 de comprimate filmate

Component al ambalajului multiplu, a nu se vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/440/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tyverb 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tyverb 250 mg comprimate
lapatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tyverb 250 mg comprimate filmate
lapatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține ditosilat monohidrat de lapatinib, echivalentul a 250 mg lapatinib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

70 comprimate filmate
84 comprimate filmate
105 comprimate filmate
140 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tyverb 250 mg [numai cutie]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

[numai cutie]

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

[numai cutie]

PC
SN
NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tyverb 250 mg comprimate filmate lapatinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tyverb și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tyverb
3. Cum să luați Tyverb
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tyverb
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tyverb și pentru ce se utilizează

Tyverb este utilizat pentru a trata anumite tipuri de cancer de sân (*care exprimă HER2 în exces*) care s-au răspândit dincolo de tumora inițială sau la alte organe (cancer de sân *în stadiu avansat sau metastatic*). El poate încetini sau opri creșterea celulelor canceroase, sau le poate omorî.

Tyverb este prescris pentru a fi luat în asociere cu alte medicamente anti-canceroase.

Tyverb este prescris **în asociere cu capecitabină**, în cazul pacienților cărora li s-a administrat anterior tratament pentru cancer de sân în stadiu avansat sau metastatic. Acest tratament anterior pentru cancer de sân în stadiu metastatic trebuia să includă trastuzumab.

Tyverb este prescris **în asociere cu trastuzumab**, în cazul pacienților cu cancer de sân metastatic cu receptori hormonal absent și cărora li s-a administrat anterior alt tratament pentru cancer în stadiu avansat sau metastatic.

Tyverb este prescris **în asociere cu un inhibitor de aromatază**, în cazul pacienților cu cancer de sân metastatic dependent hormonal (cancer de sân care se dezvoltă mult mai probabil în prezența hormonilor), care nu au indicație pentru chimioterapie în prezent.

Informații despre aceste medicamente veți găsi în alte prospecte. **Cereți medicului dumneavoastră să vă furnizeze informații despre aceste alte medicamente.**

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tyverb

Nu luați Tyverb

- dacă sunteți alergic la lapatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Aveți grijă deosebită când utilizați Tyverb

Medicul dumneavoastră vă va face analize pentru a verifica dacă inima dumneavoastră funcționează bine înaintea și în timpul tratamentului cu Tyverb.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice problemă cu inima înainte să luați Tyverb.

De asemenea, înainte să luați Tyverb, medicul dumneavoastră trebuie să știe:

- dacă aveți afecțiuni pulmonare
- dacă aveți inflamație a plămânilor
- dacă aveți orice **probleme cu ficatul**
- dacă aveți orice **probleme cu rinichii**
- dacă aveți diaree (vezi pct. 4).

Medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător, înainte și în timpul tratamentului cu Tyverb.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre situațiile acestea.

Reacții grave ale pielii

S-a observat că Tyverb poate determina reacții grave ale pielii. Simptomele pot include erupție trecătoare pe piele, pustule și descumare a pielii.

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Tyverb împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamente pe bază de plante și alte medicamente pe care le-ați cumpărat fără o rețetă.

Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent oricare dintre medicamentele menționate mai jos. Unele dintre ele pot afecta modul în care Tyverb acționează, sau Tyverb poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Aceste medicamente pot face parte din următoarele grupuri:

- sunătoare – un extract de plante folosit pentru tratamentul **depresiei**
- eritromicină, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, rifabutină, rifampicină, telitromicină – medicamente folosite în tratamentul **infecțiilor**
- ciclosporină – un medicament folosit pentru a produce **supresia sistemului imunitar**, de exemplu după transplantul de organe
- ritonavir, saquinavir – medicamente împotriva **HIV**
- fenitoină, carbamazepină – medicamente împotriva **crizelor de epilepsie**
- cisapridă – un medicament folosit în tratamentul unor probleme ale **sistemului digestiv**
- pimozidă – un medicament folosit în tratamentul anumitor **probleme de sănătate mintală**
- chinidină, digoxină – medicamente folosite în tratamentul anumitor **probleme cardiace**
- repaglinidă – un medicament folosit în tratamentul **diabetului zaharat**
- verapamil – un medicament folosit pentru a trata **hipertensiunea arterială** sau **problemele cardiace (angina pectorală)**
- nefazodonă – un medicament folosit pentru tratamentul **depresiei**
- topotecan, paclitaxel, irinotecan, docetaxel – medicamente folosite în tratamentul anumitor tipuri de **cancer**
- rosuvastatin – un medicament folosit în tratamentul **colesterolului mărit**
- medicamente care scad aciditatea gastrică folosite pentru a trata **ulcerele gastrice** sau **indigestiile**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, sau dacă ați luat recent, oricare dintre aceste medicamente.

Medicul dumneavoastră va trece în revistă medicamentele pe care le luați în prezent, pentru a se asigura că nu luați un medicament care nu poate fi luat cu Tyverb. Medicul dumneavoastră vă va sfătui

cu privire la alternativele disponibile.

Tyverb împreună cu alimente și băuturi

Nu consumați suc de grapefruit cât timp sunteți în tratament cu Tyverb. Poate afecta modul în care medicamentul acționează.

Sarcina și alăptarea

Efectele Tyverb asupra sarcinii nu sunt cunoscute. Nu folosiți Tyverb dacă sunteți gravidă decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă în mod expres acest lucru.

- **Dacă sunteți gravidă** sau planuiți să rămâneți gravidă, **spuneți medicului dumneavoastră.**
- **Folosiți o metodă sigură de contracepție** pentru a evita să rămâneți gravidă atunci când luați Tyverb și timp de minimum 5 zile de la ultima doză.
- **Dacă rămâneți gravidă** în timpul tratamentului cu Tyverb, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Nu se știe dacă Tyverb se elimină în laptele matern. Nu alăptați cât timp luați Tyverb și timp de minimum 5 zile de la ultima doză.

- **Dacă alăptați** sau planuiți să alăptați, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigură.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vă revine responsabilitatea să decideți dacă sunteți capabil să conduceți un vehicul motorizat sau să efectuați alte activități care necesită atenție crescută. Datorită reacțiilor adverse posibile ale Tyverb, capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau a folosi utilaje poate fi afectată. Aceste efecte sunt descrise la punctul 4 “Reacții adverse posibile”.

Tyverb conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Tyverb

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va decide doza corectă de Tyverb în funcție de tipul de cancer de sân pentru care sunteți tratat.

Dacă vi se prescrie Tyverb **în asociere cu capecitabină**, doza uzuală este de **5 comprimate de Tyverb pe zi**, administrate toate o dată.

Dacă vi se prescrie Tyverb **în asociere cu trastuzumab**, doza uzuală este de **4 comprimate de Tyverb pe zi**, administrate toate o dată.

Dacă vi se prescrie Tyverb **în asociere cu un inhibitor de aromatază**, doza uzuală este de **6 comprimate de Tyverb pe zi**, administrate toate o dată.

Luați doza prescrisă în fiecare zi, atâta timp cât medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Medicul dumneavoastră vă va da informații despre doza celorlalte medicamente anticanceroase și

despre cum să le luați.

Administrarea comprimatelor

- **Înghițiți comprimatele întregi, cu apă**, unul după altul, la același moment al zilei.
- **Luați Tyverb fie cu cel puțin o oră înainte de masă, fie cu cel puțin o oră după ce ați mâncat.** Luați Tyverb în același moment față de masă-de exemplu, puteți lua întotdeauna medicamentul cu o oră înainte de micul dejun.

În timp ce luați Tyverb

- În funcție de reacțiile adverse pe care le-ați putea avea, medicul dumneavoastră poate să vă recomande scăderea dozei sau întreruperea temporară a tratamentului.
- De asemenea, medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru a verifica dacă inima sau ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător, înaintea și în timpul tratamentului cu Tyverb.

Dacă luați mai mult Tyverb decât trebuie

Contactați imediat un medic sau un farmacist. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul.

Dacă uitați să luați Tyverb

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Pur și simplu luați următoarea doză la momentul obișnuit.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

O reacție adversă severă este o reacție adversă care poate afecta până la 1 din 1000 de persoane și poate evolua rapid.

Simptomele pot include:

- erupție trecătoare la nivelul pielii (incluzând mâncărime, erupție în relief)
- respirație șuierătoare neobișnuită (wheezing) sau dificultate în respirație
- umflare a pleoapelor, buzelor sau limbii
- dureri la nivelul mușchilor sau încheieturilor
- colaps sau pierderea de scurtă durată a conștienței

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar oricare dintre aceste simptome. Nu mai luați alte comprimate.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- diaree (care vă poate deshidrata și care poate determina complicații mai severe)
Spuneți medicului dumneavoastră imediat ce aveți primul semn de diaree (pierdeți materii fecale) deoarece este important ca aceasta să fie tratată de urgență. De asemenea, spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă diareea se înrăutățește. Veți găsi mai multe informații despre scăderea riscului de apariție a diareei la sfârșitul punctului 4.
- erupții pe piele, piele uscată, senzație de mâncărime a pielii
Spuneți medicului dacă aveți erupții pe piele. Veți găsi mai multe informații despre reducerea riscului de apariție a erupțiilor pe piele la sfârșitul punctului 4.

Alte reacții adverse foarte frecvente

- pierderea poftei de mâncare
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- oboseală, senzație de slăbiciune
- indigestie
- constipație
- dureri la nivelul gurii /ulcerații la nivelul gurii
- dureri de stomac
- tulburări ale somnului
- dureri de spate
- dureri la nivelul mâinilor și picioarelor
- dureri de spate sau încheieturi
- o reacție a pielii palmelor sau a tălpilei (ce include furnicături, amorțeală, durere, umflare sau înroșire)
- tuse, senzație de sufocare
- dureri de cap
- sângerări nazale
- înroșirea feței
- căderea sau subțierea neobișnuită a părului

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aceste reacții adverse devin severe sau supărătoare.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- efect asupra modului în care funcționează inima dumneavoastră

În majoritatea cazurilor, efectul asupra inimii dumneavoastră nu va avea niciun simptom. Dacă aveți totuși simptome asociate acestei reacții adverse, cel mai probabil acestea vor consta în bătăi neregulate ale inimii și scurtarea respirației.

- efecte hepatice, care pot determina mâncărime, îngălbenirea albului ochilor sau a pielii (*icter*), sau urină închisă la culoare sau durere ori disconfort în partea superioară dreaptă a stomacului
- afecțiuni ale unghiilor – cum sunt infecția dureroasă și umflarea cuticulelor
- fisuri ale pielii (crăpături adânci pe piele sau piele crăpată)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare asemenea simptome.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- inflamație a plămânilor indusă de tratament, care poate da senzația de sufocare sau tuse
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți asemenea simptome.**

Alte reacții adverse mai puțin frecvente pot fi:

- rezultate ale analizelor de sânge care arată modificări ale funcției ficatului (de obicei ușoare și temporare)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- reacții alergice severe (*vezi începutul punctului 4*)

Frecvența anumitor reacții adverse este necunoscută (nu poate fi estimată din datele

disponibile):

- bătăi ale inimii neregulate (modificarea activității electrice a inimii)
- reacție severă pe piele care poate include: erupții trecătoare pe piele, piele roșie, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumarea pielii, febră sau orice combinație a acestora
- hipertensiune arterială pulmonară (creștere a tensiunii arteriale în arterele (vase de sânge) de la nivelul plămânilor)

Dacă aveți alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă observați orice reacție adversă care nu e menționată în acest prospect.

Reducerea riscului de apariție a diareei și a erupțiilor pe piele

Tyverb poate cauza diaree severă.

Dacă aveți diaree în timp ce luați Tyverb:

- beți o cantitate mare de lichide (8 până la 10 pahare pe zi), cum ar fi apă, băuturi energizante sau alte lichide
- consumați alimente bogate în proteine și cu conținut sărac în grăsimi în locul alimentelor picante și cu grăsimi
- consumați legume gătite în locul legumelor proaspete și decojiți fructele înainte de a le consuma
- evitați laptele și produsele lactate (inclusiv înghețata)
- evitați suplimentele pe bază de plante (unele pot cauza diaree)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă diareea persistă.

Tyverb poate determina erupții cutanate

Medicul dumneavoastră va controla starea pielii dumneavoastră înaintea și în timpul tratamentului. Pentru a proteja pielea sensibilă:

- spălați-vă cu o loțiune fără săpun
- utilizați produse de înfrumusețare hipoalergenice și fără parfum
- utilizați o cremă cu protecție solară (Factor de Protecție Solară [SPF] 30 sau mai mare)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție cutanată.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tyverb

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau flacon și pe cutie.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tyverb

- Substanța activă din Tyverb este lapatinib. Fiecare comprimat filmat conține ditosilat monohidrat de lapatinib, echivalentul a 250 mg lapatinib.
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, povidonă (K30), amidonglicolat de sodiu (tip A), stearat de magneziu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol (400), polisorbat 80, oxid galben de fier (E172) și oxid roșu de fier (E172).

Cum arată Tyverb și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Tyverb sunt ovale, biconvexe, galbene, filmate, gravate cu “GS XJG” pe o parte.

Tyverb este disponibil fie în blistere, fie în flacoane:

Blistere

Fiecare cutie de Tyverb conține 70 sau 84 de comprimate, ambalate în blistere din folie de aluminiu a câte 10 sau 12 comprimate fiecare. Fiecare blister este perforat la mijloc și permite separarea în două blistere cu 5 sau 6 comprimate fiecare în funcție de dimensiunea ambalajului.

Tyverb este disponibil și în ambalajele multiple care conțin 140 de comprimate filmate, sub forma a două cutii cu câte 70 de comprimate.

Flacoane

Tyverb este de asemenea disponibil în flacoane de plastic care conțin 70, 84, 105 sau 140 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

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

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
România

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.