

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tyverb 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат (lapatinib ditosylate monohydrate), еквивалентен на 250 mg лапатиниб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Овални, двойно-изпъкнали, жълти филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "GS XJG" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tyverb е показан за лечение на възрастни пациенти с рак на гърдата, чиито тумори свръхекспресират HER2 (ErbB2):

- в комбинация с капецитабин при пациенти с напреднало или метастатично заболяване с прогресия след предшестващо лечение, което трябва да е включвало антрациклини и таксани, и лечение с трастузумаб при случаи на метастази (вж. точка 5.1).
- в комбинация с трастузумаб при пациенти с негативно за хормонални рецептори метастатично заболяване с прогресия след предшестваща терапия(и) с трастузумаб в комбинация с химиотерапия (вж. точка 5.1).
- в комбинация с ароматазен инхибитор при жени в менопауза с хормоно-зависимо метастатично заболяване, които за момента не са показани за химиотерапия. Пациентите в изпитването, подадено при регистрация, не са били лекувани преди това с трастузумаб или ароматазен инхибитор (вж. точки 4.4 и 5.1). Липсват данни за ефикасността на тази комбинация в сравнение с комбинацията трастузумаб с ароматазен инхибитор при тази популация пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с Tyverb трябва да се започва само от лекар с опит в приложението на противотуморни лекарствени продукти.

Туморната HER2 (ErbB2) свръхекспресия се определя чрез IHC3+ или IHC2+ с генна амплификация, или само с генна амплификация. Статусът на HER2 трябва да се определя чрез точни и валидирани методи.

Дозировка

Дозировка при едновременно приложение на Tyverb / капецитабин

Препоръчаната доза Tyverb е 1 250 mg (т.е. пет таблетки) веднъж дневно за продължителен период от време.

Препоръчаната доза капецитабин е 2 000 mg/m²/дневно, приета като 2 дози през 12 часа в дни 1-14 за цикъл от 21 дни (вж. точка 5.1). Капецитабин трябва да се приема с храна или в рамките на 30 минути след хранене. Моля направете справка с Кратката характеристика на продукта на капецитабин.

Дозировка при едновременно приложение на Туверб / трастузумаб

Препоръчаната доза Туверб е 1 000 mg (т.е. четири таблетки) веднъж дневно за продължителен период от време.

Препоръчаната доза трастузумаб е 4 mg/kg, приложена като интравенозна (i.v.) натоварваща доза, последвана от 2 mg/kg i.v. седмично (вж. точка 5.1). Моля направете справка с кратката характеристика на продукта на трастузумаб.

Дозировка при едновременно приложение на Туверб / ароматазен инхибитор

Препоръчаната доза Туверб е 1 500 mg (т.е. шест таблетки) веднъж дневно за продължителен период от време.

Моля направете справка с Кратката характеристика на продукта на едновременно прилагания ароматазен инхибитор за повече информация относно дозировката.

Отлагане прием на доза и намаляване на дозата

Кардиологични събития

Приемът на Туверб трябва да се прекъсне при пациенти със симптоми, свързани с намалена фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF), които са 3-та или по-висока степен по National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), или ако тяхната LVEF пада под установената долна граница на нормата (вж. точка 4.4). Лечението с Туверб може да започне отново с намалена доза (750 mg/ден, когато се прилага с трастузумаб, 1 000 mg/ден, когато се прилага с капецитабин, или 1 250 mg/ден, когато се прилага с ароматазен инхибитор) след най-малко 2 седмици и при положение, че LVEF се върне в границите на нормата и пациентът е асимптоматичен.

Интерстициална белодробна болест / пневмонит

Приемът на Туверб трябва да се прекъсне при пациенти, които получават симптоми от страна на белия дроб с 3-та или по-висока степен по NCI CTCAE (вж. точка 4.4).

Диария

Приложението на Туверб трябва да се прекъсне при пациенти с диария, която е NCI CTCAE степен 3, или степен 1 или 2 с усложнения (умерени до тежки коремни спазми, гадене или повръщане NCI CTCAE степен 2 или по-висока, влошено функционално състояние, повишена температура, сепсис, неутропения, явно кървене или дехидратация) (вж. точки 4.4 и 4.8). Туверб може да започне да се прилага отново в по-ниска доза (намалена от 1 000 mg/ден на 750 mg/ден, от 1 250 mg/ден на 1 000 mg/ден или от 1 500 mg/ден на 1 250 mg/ден), когато диарията отзвучи до степен 1 или по-малко. Приложението на Туверб трябва да се спре окончателно при пациенти с диария NCI CTCAE степен 4.

Други форми на токсичност

Спиране или прекъсване на приема на Туверб може да се обмисли при пациенти, които развиват токсични реакции от 2-ра или по-висока степен по NCI CTCAE. Лечението може да започне отново при намаляване на тежестта на токсичната реакция до 1-ва или по-ниска степен, в доза

1 000 mg/ден, когато се прилага с трастузумаб, 1 250 mg/ден, когато се прилага с капецитабин, или 1 500 mg/ден, когато се прилага с ароматазен инхибитор. При рецидив на токсичната реакция повторното започване на лечението с Туверб трябва да е с по-ниска доза (750 mg/ден, когато се прилага с трастузумаб, 1 000 mg/ден, когато се прилага с капецитабин, или 1 250 mg/ден, когато се прилага с ароматазен инхибитор).

Бъбречно увреждане

Не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане се препоръчва повишено внимание, тъй като няма опит с приложението на Туверб при тази популация (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Лечението с Туверб трябва да се преустанови, ако промените в чернодробната функция са тежки и пациентите не трябва да започват повторно лечение (вж. точка 4.4).

Приложението на Туверб при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание поради повишената експозиция на лекарствения продукт. Наличните данни при пациенти с чернодробно увреждане са недостатъчни, за да може да се направят препоръки за адаптиране на дозата (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Данните за употреба на Туверб / капецитабин и Туверб / трастузумаб при пациенти на възраст ≥ 65 години са ограничени.

В клиничното изпитване фаза III на Туверб в комбинация с летрозол 44 % от общия брой на пациентите с хормоно-зависим метастатичен рак на гърдата (Intent to treat популация N = 642) са били на възраст ≥ 65 години. Като цяло не са наблюдавани различия в ефикасността и безопасността на комбинацията от Туверб и летрозол при тези пациенти и пациентите на възраст < 65 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Туверб при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Дневната доза Туверб не трябва да се разделя. Туверб трябва да се приема или най-малко един час преди хранене, или най-малко един час след хранене. За да се намали вариабилността при отделния пациент, приложението на Туверб трябва да е уеднаквено по отношение на приема на храна, напр. винаги да се приема един час преди хранене (вж. точки 4.5 и 5.2 за информацията относно абсорбцията).

При пропуснатата доза не трябва да се приема двойна доза, а да се приеме следваща дневна доза в определеното време (вж. точка 4.9).

Направете справка с Кратката характеристика на продукта на едновременно прилаганите лекарствени продукти за информацията относно дозировката, включително намаляване на дозата, противопоказания и информацията за безопасността.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Има данни, които показват, че Туверб в комбинация с химиотерапия е по-малко ефективен от трастузумаб в комбинация с химиотерапия. Туверб не е показан за адювантно лечение.

Кардиотоксичност

Лапатиниб се свързва със съобщения за намаляване на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) (вж. точка 4.8). Приложението на лапатиниб не е било изследвано при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност. Туверб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със състояния, които могат да нарушат функцията на лявата камера (включително едновременно приложение на потенциални кардиотоксични лекарствени продукти). Преди започване на лечение с Туверб при всички пациенти трябва да се направи оценка на сърдечната функция, включително определяне на LVEF, за да е сигурно, че изходните стойности на LVEF при пациента са в установените граници на нормата. LVEF трябва да се оценява периодично по време на лечението с Туверб, за да е сигурно, че стойностите ѝ не падат под допустимото ниво (вж. точка 4.2). В някои случаи понижението на LVEF може да е значително и да доведе до сърдечна недостатъчност. Съобщавани са случаи с фатален изход, като причините за смъртта са неопределени. В проучванията по време на програмата за клинично разработване на лапатиниб, при приблизително 1 % от пациентите са съобщавани кардиологични събития, включително намаляване на LVEF. Симптоматично намаляване на LVEF е наблюдавано при приблизително 0,3 % от пациентите, които са приемали лапатиниб. Обаче, когато лапатиниб е прилаган в комбинация с трастузумаб при случаи на метастази, честотата на кардиологични събития, включително намаляване на LVEF, е по-висока (7 %) в сравнение с рамото на приложение само на лапатиниб (2 %) в основното изпитване. Кардиологичните събития, наблюдавани в това проучване, са сравними по характер и тежест с тези, наблюдавани преди това с лапатиниб.

Не е правено отделно изпитване за оценка на потенциала на лапатиниб да удължава QT интервала. В едно неконтролирано, открито изпитване с нарастващи дози лапатиниб при пациенти с напреднал рак е наблюдавано слабо, зависещо от концентрацията повишаване на QTc интервала, такова, че не може да се изключи ефект върху QT интервала. Трябва да се подхожда с повишено внимание, ако Туверб се прилага на пациенти със състояния, които могат да доведат до удължаване на QTc (включително хипокалиемия, хипомагнезиемия, вроден синдром на удължения QT интервал или едновременно приложение на други лекарствени продукти, за които е известно, че водят до удължаване на QT интервала). Хипокалиемията или хипомагнезиемията трябва да се излекуват, преди да се започне лечение. Преди приложение на Туверб и по време на цялото лечение трябва да се обмисли правенето на електрокардиограми с измерване на QT.

Интерстициална белодробна болест и пневмонит

Лапатиниб е свързан със съобщения за белодробна токсичност, включително интерстициална белодробна болест и пневмонит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за симптоми на белодробна токсичност (диспнея, кашлица, повишена температура) и лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които получат симптоми с 3-та или по-висока степен по NCI CTCAE. Белодробната токсичност може да бъде тежка и да доведе до дихателна недостатъчност. Съобщавани са случаи с фатален изход, като причините за смъртта са неопределени.

Хепатотоксичност

При употреба на Туверб е наблюдавана хепатотоксичност, която може да бъде фатална. Хепатотоксичността може да се появи до няколко дни или няколко месеца след започване на лечение. При започване на лечението пациентите трябва да бъдат уведомени за възможността за хепатотоксичност. Преди започване на лечението и всеки месец след това, или според

клиничните показатели, трябва да се проследява чернодробната функция (трансаминази, билирубин и алкална фосфатаза). Ако промените в чернодробната функция са тежки, приемът на Туверб трябва да се прекъсне и лечението при тези пациенти не трябва да се започва отново. Пациенти, които носят HLA алели DQA1*02:01 и DRB1*07:01, имат повишен риск от хепатотоксичност, свързана с приложение на Туверб. При едно голямо, рандомизирано клинично проучване на монотерапия с Туверб (n=1194), кумулативната честота на тежко чернодробно увреждане (ALT >5 пъти горната граница на нормата, NCI CTCAE степен 3) след една година лечение, е била общо 2,8 %. Кумулативната честота при пациентите, носители на алели DQA1*02:01 и DRB1*07:01, е била 10,3 %, а при пациентите, които не носят тези алели, е била 0,5 %. Носителството на рисковите HLA алели е често срещано (15 до 25 %) при индоевропейската, азиатската, африканската и латиноамериканската популации, но е по-рядко срещано (1 %) при японските популации.

Туверб трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Препоръчва се повишено внимание при предписване на Туверб на пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Диария

По време на лечение с Туверб са съобщавани случаи на диария, включително тежка (вж. точка 4.8). Диарията може да бъде потенциално животозастрашаваща, ако е придружена с дехидратация, бъбречна недостатъчност, неутропения и/или електролитни нарушения и са съобщавани случаи с фатален изход. В повечето случаи диарията се появява рано по време на лечение с Туверб, като при почти половината от пациентите, които са получили диария, тя се е появила през първите 6 дни. Обикновено продължава 4-5 дни. Диарията, причинена от Туверб, обикновено е с ниска степен, като тежка диария NCI CTCAE степени 3 и 4 се наблюдава съответно при < 10 % и < 1 % от пациентите. При започване на терапията трябва да се определи перисталтиката на пациентите, както и други симптоми (напр. повишена температура, коликообразна болка, гадене, повръщане, замаяност и жажда), което ще позволи идентифицирането на промени по време на лечението и ще помогне за определяне на пациентите с повишен риск от диария. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всяка промяна в перисталтиката им. При потенциално тежки случаи на диария трябва да се обмисли определяне на броя на неутрофилите и измерване на телесната температура. Важно е активното лечение на диарията с антидиарични лекарствени продукти. Тежките случаи на диария могат да наложат перорално или интравенозно приложение на електролити и течности, приложение на антибиотици като флуорохинолони (особено, ако диарията продължава повече от 24 часа, има повишена температура, или неутропения степен 3 или 4) и прекъсване или спиране на лечението с Туверб (вж. точка 4.2 – Отлагане прием на доза и намаляване на дозата – диария).

Сериозни кожни реакции

Сериозни кожни реакции са съобщавани при употребата на Туверб. Ако има съмнение за *erythema multiforme* или животозастрашаващи реакции като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза (напр. прогресивен кожен обрив често с мехури или лезии на лигавиците), лечението с Туверб трябва да се прекрати.

Съпътстващо лечение с инхибитори или индуктори на CYP3A4

Трябва да се избягва съпътстващо лечение с индуктори на CYP3A4 поради риск от намаляване на експозицията на лапатиниб (вж. точка 4.5).

Трябва да се избягва съпътстващо лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 поради риск от повишаване на експозицията на лапатиниб (вж. точка 4.5).

По време на лечение с Tyverb трябва да се избягва прием на сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Трябва да се избягва едновременното приложение на Tyverb с перорално прилагани лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на CYP3A4 и/или CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Трябва да се избягва съпътстващо лечение с вещества, които повишават стомашното рН, тъй като може да се понижи разтворимостта и абсорбцията на лапатиниб (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху лапатиниб

Лапатиниб се метаболизира главно от CYP3A (вж. точка 5.2).

При здрави доброволци, приемащи кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, в доза от 200 mg два пъти дневно за 7 дни, системната експозиция на лапатиниб (100 mg дневно) се е повишила приблизително 3,6 пъти, а полуживотът се е удължил 1,7 пъти. Трябва да се избягва едновременното приложение на Tyverb с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон). Едновременното приложение на Tyverb с умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да става с повишено внимание и клиничните нежелани лекарствени реакции да се проследяват внимателно.

При здрави доброволци, приемащи карбамазепин, индуктор на CYP3A4, в доза 100 mg два пъти дневно за 3 дни и 200 mg два пъти дневно за 17 дни, системната експозиция на лапатиниб е била намалена с приблизително 72%. Едновременното приложение на Tyverb с лекарствени продукти, за които е известно, че са индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин или *Nuregicum perforatum* [жълт кантарион]), трябва да се избягва.

Лапатиниб е субстрат за транспортните протеини Pgp и BCRP. Инхибиторите (кетоконазол, итраконазол, хинидин, верапамил, циклоспорин, еритромицин) и индукторите (рифампицин, жълт кантарион) на тези протеини също могат да променят експозицията и/или разпределението на лапатиниб (вж. точка 5.2).

Разтворимостта на лапатиниб е рН-зависима. Трябва да се избягва съпътстващо лечение с вещества, които повишават стомашното рН, тъй като може да се понижи разтворимостта и абсорбцията на лапатиниб. Предшествващо лечение с инхибитор на протонната помпа (езомепразол) понижава експозицията на лапатиниб средно с 27 % (в рамките на: 6 % до 49 %). Този ефект намалява с увеличаване на възрастта от приблизително 40 до 60 години.

Ефекти на лапатиниб върху други лекарствени продукти

В клинично значими концентрации лапатиниб инхибира *in vitro* CYP3A4. Едновременното приложение на Tyverb с перорално прилаган мидазолам е довело до повишаване на AUC на мидазолам с приблизително 45 %. Не е наблюдавано клинично значимо повишаване на AUC, когато мидазолам е бил приложен интравенозно. Трябва да се избягва едновременното приложение на Tyverb с перорално прилагани лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на CYP3A4 (напр. цизаприд, пимозид и хинидин) (вж. точки 4.4 и 5.2).

В клинично значими концентрации лапатиниб инхибира *in vitro* CYP2C8. Трябва да се избягва едновременното приложение на Tyverb с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на CYP2C8 (напр. репаглинид) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Едновременното приложение на лапатиниб с интравенозно прилаган паклитаксел е повишило експозицията на паклитаксел с 23 %, което се дължи на инхибиране на CYP2C8 и/или Pgp от

лапатиниб. В клинични проучвания при тази комбинация е наблюдавано повишаване на честотата и сериозността на диарията и неутропенията. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на лапатиниб с паклитаксел.

Едновременното приложение на лапатиниб с интравенозно прилаган доцетаксел не е повлияло значително AUC или C_{max} и на двете активни вещества. Обаче честотата на индуцираната от доцетаксел неутропения се е повишила.

Едновременното приложение на Туверб с иринотекан (когато се прилага като част от схемата FOLFIRI) е довело до повишаване на AUC на SN-38, активния метаболит на иринотекан, с приблизително 40 %. Точният механизъм на това взаимодействие не е известен, но се предполага, че се дължи на инхибирането на един или повече транспортни белтъци от лапатиниб. Ако Туверб се прилага едновременно с иринотекан, нежеланите лекарствени реакции трябва да се проследяват внимателно и трябва да се обмисли намаляване на дозата на иринотекан.

В клинично значими концентрации лапатиниб инхибира транспортния протеин Pgp *in vitro*. Едновременното приложение на лапатиниб с перорално прилаган дигоксин е довело до повишаване на AUC на дигоксин с приблизително 80 %. Едновременното приложение на лапатиниб с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на Pgp, трябва да става с повишено внимание и трябва да се обмисли намаляване на дозата на субстрата на Pgp.

Лапатиниб инхибира транспортните протеини BCRP и OATP1B1 *in vitro*. Не е оценено клиничното значение на този ефект. Не може да се изключи влияние на лапатиниб върху фармакокинетиката на субстратите на BCRP (напр. топотекан) и OATP1B1 (напр. росувастатин) (вж. точка 5.2).

Едновременното приложение на Туверб с капецитабин, летрозол или трастузумаб не променя значимо фармакокинетиката на тези лекарствени продукти (или метаболитите на капецитабин) или на лапатиниб.

Взаимодействия с храни и напитки

Бионаличността на лапатиниб се повишава до около 4 пъти, в зависимост например от съдържанието на мазнини в храната. Освен това, в зависимост от типа на храната, бионаличността е приблизително 2-3 пъти по-висока, когато лапатиниб се приема 1 час след хранене, в сравнение с бионаличността, когато лапатиниб се приема 1 час преди първото хранене за деня (вж. точки 4.2 и 5.2).

Сокът от грейпфрут може да инхибира CYP3A4 в чревната стена и да повиши бионаличността на лапатиниб, поради което приемът му по време на лечение с Туверб трябва да се избягва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция и да избягват забременяване по време на лечението с Туверб.

Бременност

Няма достатъчно данни за приложението на Туверб при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Туверб не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична

необходимост.

Кърмене

Безопасността при приложение на Tyverb по време на кърмене не е проучена. Не е известно дали лапатиниб се екскретира в кърмата. При новородени плъхчета, изложени на лапатиниб чрез майчиното мляко, е наблюдавано забавяне на растежа. Кърменето трябва да се спре при жени, които са на лечение с Tyverb.

Фертилитет

Няма достатъчно данни за приложението на Tyverb при жени с детероден потенциал.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фармакологичните свойства на лапатиниб не предполагат вредно влияние върху тези дейности. При оценка на способностите на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни умения, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на лапатиниб.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на лапатиниб е оценена при приложение на лекарството като монотерапия или в комбинация с други химиотерапевтици при различни видове рак при повече от 20 000 пациенти, включително 198 пациенти, които са приемали лапатиниб в комбинация с капецитабин, 149 пациенти, които са приемали лапатиниб в комбинация с трастузумаб и 654 пациенти, които са приемали лапатиниб в комбинация с летрозол (вж. точка 5.1).

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (> 25%) по време на лечение с лапатиниб са били гастроинтестинални събития (като диария, гадене и повръщане) като обривът (Палмо-плантарна еритродисестезия [PPE]) също е бил чест (> 25%) при приложение на лапатиниб в комбинация с капецитабин. Честотата на PPE е била сходна в групата на лечение с лапатиниб плюс капецитабин и в групата на лечение с капецитабин като монотерапия. Най-честата нежелана реакция е била диария, която е водела до прекъсване на лечението, когато лапатиниб е бил прилаган в комбинация с капецитабин или в комбинация с летрозол.

Допълнителни нежелани реакции, свързани с приложението на лапатиниб в комбинация с трастузумаб, не са съобщавани. Има повишена честота на кардиотоксичност, но тези събития са били сравними по характер и тежест със събитията, съобщавани от клиничната програма за лапатиниб (вж. точка 4.4 - кардиотоксичност). Тези данни се основават на експозицията към тази комбинация на 149 пациенти в основното изпитване.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани реакции са съобщавани като причинно свързани с приложение само на лапатиниб или на лапатиниб в комбинация с капецитабин, трастузумаб или летрозол.

Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.3)
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Анорексия
Психични нарушения	
Много чести	Безсъние*
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие [†]
Чести	Главоболие*
Сърдечни нарушения	
Чести	Намалена фракция на изтласкване на лявата камера (вж. точка 4.2 - намаляване на дозата – сърдечни проблеми и точка 4.4)
Съдови нарушения	
Много чести	Горещи вълни [†]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Епистаксис [†] , кашлица [†] , диспнея [†] .
Нечести	Интерстициална белодробна болест/пневмонит.
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Диария, която може да доведе до дехидратация (вж. точка 4.2 - отлагане на прием на доза и намаляване на дозата – други форми на токсичност и точка 4.4), гадене, повръщане, диспепсия *, стоматит*, запек*, коремна болка*.
Чести	Запек [†]
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Хипербилирубинемия, хепатотоксичност (вж. точка 4.4).
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив (включително акнеформен дерматит) (вж. точка 4.2 - отлагане на прием на доза и намаляване на дозата – други форми на токсичност), суха кожа* [†] , палмо-плантарна еритродизестезия*, алопеция [†] , пруритус [†] .
Чести	Нарушения на ноктите, включително паронихия.
С неизвестна честота	Сериозни кожни реакции
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Болка в крайниците* [†] , болка в гърба* [†] , артралгия [†] .
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора, възпаление на лигавиците*, астения [†] .

*Тези нежелани реакции са били наблюдавани при приложение на лапатиниб в комбинация с капецитабин.

[†]Тези нежелани реакции са били наблюдавани при приложение на лапатиниб в комбинация с летрозол.

Описание на избрани нежелани реакции

Намалена фракция на изтласкване на лявата камера и удължаване на QT интервала
Намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF) е съобщено при приблизително 1% от пациентите на лечение с лапатиниб, като повече от 70% от случаите са били асимптоматични. Намаляването на LVEF отзвучава или се подобрява при повече от 70 % от случаите, в приблизително 60 % от които при прекъсване на лечението с лапатиниб, и в приблизително 40 % при продължаване на лечението с лапатиниб. Симптоматично намаляване на LVEF е наблюдавано при приблизително 0,3% от пациентите на монотерапия с лапатиниб

или в комбинация с други противоракови лекарствени продукти. Наблюдаваните нежелани реакции включват диспнея, сърдечна недостатъчност и палпитации. Общо 58 % от тези симптоматични пациенти са се възстановили. Намаляване на LVEF е съобщено при 2,5 % от пациентите на лечение с лапатиниб в комбинация с капецитабин, в сравнение с 1,0% от пациентите на монотерапия с капецитабин. Намаляване на LVEF е съобщено при 3,1 % от пациентите на лечение с лапатиниб в комбинация с летрозол, в сравнение с 1,3 % от пациентите, приемали летрозол плюс плацебо. Намаляване на LVEF е съобщено при 6,7 % от пациентите, които са приемали лапатиниб в комбинация с трастузумаб, в сравнение с 2,1 % от пациентите, приемали само лапатиниб.

В едно фаза I неконтролирано изпитване е наблюдавано слабо повишаване на QTc интервала, зависещо от концентрацията. Не е изключена възможността лапатиниб да удължава QTc интервала (вж. точка 4.4).

Диария

Диария е наблюдавана при приблизително 65% от пациентите, приемали лапатиниб в комбинация с капецитабин, при 64 % от пациентите, приемали лапатиниб в комбинация с летрозол и при 62 % от пациентите, приемали лапатиниб в комбинация с трастузумаб. Повечето случаи на диария са били с тежест 1-ва или 2-ра степен и не са довели до прекъсване на лечението с лапатиниб. Диарията се повлиява добре от активно лечение (вж. точка 4.4). Обаче няколко случая на остра бъбречна недостатъчност са съобщени вторично на тежка дехидратация, дължаща се на диария.

Обрив

Обрив е наблюдаван при приблизително 28% от пациентите, приемали лапатиниб в комбинация с капецитабин, при 45 % от пациентите, приемали лапатиниб в комбинация с летрозол и при 23 % от пациентите, приемали лапатиниб в комбинация с трастузумаб. В повечето случаи обривът е бил лек и не е довел до прекъсване на лечението с лапатиниб. Лекарите, предписващи лечението, се съветват да извършват кожен преглед преди започване на лечение и редовно по време на лечението. Пациентите с кожни реакции трябва да се насърчават да избягват излагане на слънчева светлина и да използват широкоспектърни слънцезащитни кремове със слънцезащитен фактор (Sun Protection Factor (SPF) \geq 30. Ако се появи кожна реакция, трябва да се извършва преглед на цялото тяло при всяко посещение на пациента до един месец след отзвучаване на реакцията. Пациенти със значителни или персистиращи кожни реакции трябва да бъдат насочени към дерматолог.

Хепатотоксичност

Рискът от хепатотоксичност, индуцирана от лапатиниб, е свързан с носителство на HLA алели DQA1*02:01 и DRB1*07:01 (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот за инхибиране на EGFR (ErbB1) и/или HER2 (ErbB2) тирозин фосфорилирането. Максималната перорална доза лапатиниб, прилагана в клинични проучвания, е била 1 800 mg веднъж дневно.

Асимптоматични и симптоматични случаи на предозиране са съобщавани при пациенти, лекувани с Tyverb. При пациенти, приели до 5 000 mg лапатиниб, наблюдаваните симптоми са включвали известните нежелани реакции, свързани с приложение на лапатиниб (вж. точка 4.8) и в някои случаи възпален скалп и/или възпаление на лигавиците. В един случай, при който

пациент е приел 9 000 mg Tyverb, е наблюдавана също синусова тахикардия (с иначе нормална ЕКГ).

Лапатиниб не се екскретира в значителна степен през бъбреците и се свързва във висока степен с плазмените протеини, поради което не се очаква хемодиализата да бъде ефективен метод за засилване на елиминирането на лапатиниб.

По-нататъшното лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на Националния токсикологичен център, ако такъв е наличен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01XE07

Механизъм на действие

Лапатиниб, 4-анилинохиназолин, е инхибитор на вътреклетъчните тирозинкиназни домени на рецепторите EGFR (ErbB1) и HER2 (ErbB2) (очакваните стойности на K_i^{app} са съответно 3nM и 13nM) с бавно отделяне от тези рецептори (полуживот 300 или повече минути). Лапатиниб инхибира предизвикания от ErbB растеж на туморни клетки *in vitro* и в различни модели при животни.

Комбинацията на лапатиниб с трастузумаб може да предложи допълващи се механизми на действие, както и възможни непрепокриващи се механизми на резистентност. Инхибиторният ефект на лапатиниб върху растежа е оценен в обработени с трастузумаб клетъчни линии. Лапатиниб запазва значителна активност *in vitro* срещу клетъчни линии от рак на гърдата с амплифициран HER2, селектирани да растат продължително време в среда, съдържаща трастузумаб и е имал синергичен ефект в комбинация с трастузумаб в тези клетъчни линии.

Клинична ефикасност и безопасност

Комбинирано лечение с Tyverb и капецитабин

Ефективността и безопасността на Tyverb в комбинация с капецитабин при пациенти с рак на гърдата в добро общо състояние са оценени в рандомизирано проучване фаза III. В изпитването са включени пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на гърдата със свръхекспресия на HER2, прогресирал след предшестващо лечение, включващо таксани, антрациклини и трастузумаб. LVEF е оценена при всички пациенти (с ехокардиография [Ехо] или радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум [MUGA]) преди започване на лечението с Tyverb, за да е сигурно, че изходната стойност на LVEF е в установените граници на нормата. При клиничното проучване LVEF е проследявана на интервали от приблизително осем седмици по време на лечение с Tyverb, за да е сигурно, че стойностите ѝ не падат под установената долна граница на нормата. По-голяма част от случаите на намаляване на LVEF (повече от 60 % от събитията) са наблюдавани през първите девет седмици от лечението, обаче има ограничени данни за дългосрочна експозиция.

Пациентите са рандомизирани да приемат Tyverb 1 250 mg веднъж дневно (за продължителен период от време) плюс капецитабин (2 000 mg/m²/дневно в дни 1-14 през 21 дни) или да приемат само капецитабин (2 500 mg/m²/дневно в дни 1-14 през 21 дни). Първичната крайна точка е била времето до прогресия (ТТР). Оценката е направена от изследователите, участвали в проучването и от независима комисия, която не е участвала в проучването. Изпитването е прекъснато въз основа на резултатите от насрочения предварително междинен анализ, които са показали подобрение на ТТР при пациентите, приемащи Tyverb плюс капецитабин. Още 75

пациенти са били включени в изпитването в интервала между междинния анализ и края на включването. В таблица 1 е представен анализът на изследователите, въз основа на данните от края на включването.

Таблица 1 Данни за времето до прогресия от изпитването EGF100151 (Tyverb / капецитабин)

	Оценка на изследователите	
	Тyverb (1 250 mg/ден) + капецитабин (2 000 mg/m ² /ден, в дни 1-14 през 21 дни)	Капецитабин (2 500 mg/m ² /ден, в дни 1-14 през 21 дни)
	(N = 198)	(N = 201)
Брой на ТТР събития	121	126
Медианно ТТР, седмици	23,9	18,3
Съотношение на риска	0,72	
(95% CI)	(0,56; 0,92)	
p стойност	0,008	

Независимата оценка на данните също показва, че Tyverb, приложен в комбинация с капецитабин, увеличава значително времето до прогресия (съотношение на риска 0,57 [95% CI 0,43; 0,77] p=0,0001), в сравнение с монотерапията с капецитабин.

Резултатите от осъвременен анализ на данните за общата преживяемост до 28 септември 2007 г. са представени в таблица 2.

Таблица 2 Данни за общата преживяемост от изпитването EGF100151 (Tyverb / капецитабин)

	Тyverb (1 250 mg/ден) + капецитабин (2 000 mg/m ² /ден, в дни 1-14 през 21 дни)	Капецитабин (2 500 mg/m ² /ден, в дни 1-14 през 21 дни)
	(N = 207)	(N = 201)
Брой починали пациенти	148	154
Медианна обща преживяемост, седмици	74,0	65,9
Съотношение на риска	0,9	
(95% CI)	(0,71; 1,12)	
p стойност	0,3	

В групата на комбинирано лечение е имало 4 случая (2%) на прогресия в централната нервна система в сравнение с 13 (6%) в групата на монотерапия с капецитабин.

Има налични данни за ефикасността и безопасността на Tyverb в комбинация с капецитабин в сравнение с трастузумаб в комбинация с капецитабин. В едно рандомизирано фаза III проучване (EGF111438) (N=540) е сравнен ефектът на двете схеми на лечение върху честотата на ЦНС като място на първи рецидив при жени с метастатичен рак на гърдата, свръхекспресиращ HER2. Пациентите са рандомизирани на Tyverb 1250 mg веднъж дневно (непрекъснат прием) плюс капецитабин (2000 mg/m²/дневно в дни 1-14 през 21 дни), или на трастузумаб (натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg инфузии на всеки 3 седмици) плюс капецитабин (2500 mg/m²/дневно в дни 1-14 през 21 дни). Рандомизацията е стратифицирана по предшестващо лечение с трастузумаб и по брой на предшестващи лечения за метастатично заболяване. Проучването е прекъснато, защото междинният анализ (N=475) показва ниска честота на ЦНС събитията и по-голяма ефикасност на рамото на трастузумаб плюс капецитабин по отношение на преживяемостта без прогресия и общата преживяемост (вижте резултатите от крайния анализ в Таблица 3).

В рамото на Туверб плюс капецитабин 8 пациенти (3,2 %) са имали ЦНС като място на първа прогресия, в сравнение с 12 пациенти (4,8 %) в рамото на трастузумаб плюс капецитабин.

Ефект на лапатиниб върху метастази в ЦНС

От гледна точка на обективно повлияване, лапатиниб е показал умерена активност при лечението на установени метастази в ЦНС. За предотвратяване на метастази в ЦНС при лечение на метастазирал рак на гърдата и рак на гърдата в ранен стадий, наблюдаваната активност е била ограничена.

Таблица 3 Анализ на определената от изследвателя преживяемост без прогресия и общата преживяемост

	Определената от изследвателя преживяемост без прогресия		Обща преживяемост	
	Туверб (1250 mg/дневно) + капецитабин (2,000 mg/m ² /дневно, в дни 1-14 през 21 дни)	Трастузумаб (натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg инфузии на всеки 3 седмици) + капецитабин (2500 mg/m ² /дневно, в дни 1-14 през 21 дни)	Туверб (1250 mg/дневно) + капецитабин (2000 mg/m ² /дневно, в дни 1-14 през 21 дни)	Трастузумаб (натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg инфузии на всеки 3 седмици) + капецитабин (2500 mg/m ² /дневно, в дни 1-14 през 21 дни)
ITT популация				
N	271	269	271	269
Брой (%) със Събитие ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Оценка по Kaplan-Meier, месеци^a				
Медиана (95% CI)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
Стратифициран коефициент на риск^b				
HR (95% CI)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-стойност	0,021		0,095	
Участници, които са получили предшестващо лечение с трастузумаб*				
N	167	159	167	159
Брой (%) със Събитие ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Медиана (95% CI)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1;-)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95% CI)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Участници, които не са получили предшестващо лечение с трастузумаб*				
N	104	110	104	110
Брой (%) със Събитие ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Медиана (95% CI)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
HR (95% CI)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	

CI = доверителен интервал

a. Преживяемостта без прогресия (PFS) се определя като времето от рандомизация до най-ранната дата на прогресия на заболяването или смърт, поради каквато и да е причина, или до датата на цензуриране.

b. Оценка по Pike на коефициента на риск на лечението, <1 показва по-нисък риск за Туверб плюс капецитабин в сравнение с трастузумаб плюс капецитабин.

1. Събитията, по които е оценявана PFS (преживяемост без прогресия) е прогресирал или починал, а събитието, по което е оценявана OS (обща преживяемост) е починал, поради каквато и да е причина.

2. NE=Медиана не е достигната.

* Post hoc анализ

Комбинирано лечение с Туверб и трастузумаб

Ефикасността и безопасността на лапатиниб в комбинация с трастузумаб при пациенти с метастатичен рак на гърдата са оценени в рандомизирано проучване. Подходящи пациенти са

били жени с метастатичен рак на гърдата в стадий IV с амплифициран ErbB2 ген (или свръхекспресия на протеина), преминали лечение с антрациклини и таксани. Освен това, според протокола, пациентите е трябвало да са докладвани от изследователите като получили прогресия при най-скорошната им схема на лечение, съдържаща трастузумаб, в метастатичния стадий. Медианата на броя на предшестващите схеми на лечение, съдържащи трастузумаб, е три. Пациентите са рандомизирани на лапатиниб 1 000 mg перорално веднъж дневно плюс трастузумаб 4 mg/kg, приложен като интравенозна (i.v.) натоварваща доза, последвана от 2 mg/kg i.v. седмично (N = 148), или на лапатиниб 1 500 mg перорално веднъж дневно (N = 148). Пациентите, които са имали обективна прогресия на заболяването след поне 4 седмици на монотерапия с лапатиниб, са били подходящи да преминат на комбинирана терапия. От 148-те пациенти, които са били на монотерапия, 77 (52 %) пациенти са избрали да получат комбинирана терапия при прогресия на заболяването им.

Първичната крайна точка на проучването е била преживяемост без прогресия (PFS), а вторични крайни точки са били степен на отговор и обща преживяемост (OS). Медианата на възрастта е била 51 години и 13 % са били на и над 65 години. Деведесет и четири процента (94 %) са били от индоевропейската раса. Повечето пациенти в двете рамена на лечение са имали висцерално заболяване (215 [73%] пациенти общо). В допълнение, 150 [50 %] пациенти са били негативни за хормонални рецептори. Обобщение на крайните точки за ефикасност и данни за общата преживяемост са представени в Таблица 4. Резултати от анализ на подгрупите, базирани на предварително определен стратификационен фактор (статус по отношение на хормоналните рецептори), също са представени в Таблица 5.

Таблица 4 Данни за преживяемост без прогресия и обща преживяемост (Tyverb / трастузумаб)

	Лапатиниб плюс трастузумаб (N = 148)	Само лапатиниб (N = 148)
Медиана на PFS¹, седмици (95% CI)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Съотношение на риска (95% CI)	0,73 (0,57; 0,93)	
P стойност	0,008	
Степен на отговор, % (95% CI)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Починали	105	113
Медиана на обща преживяемост¹, месеци (95% CI)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Съотношение на риска (95% CI)	0,74 (0,57; 0,97)	
P стойност	0,026	

PFS = преживяемост без прогресия; CI = доверителен интервал.

¹*Оценки по Kaplan-Meier*

Таблица 5 Обобщение на преживяемостта без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS) в проучвания при негативни за хормонални рецептори

	Медиана на PFS	Медиана на OS
Лап+Трас	15,4 седмици (8,4; 16,9)	17,2 месеци (13,9; 19,2)
Лап	8,2 седмици (7,4; 9,3)	8,9 месеци (6,7; 11,8)
Съотношение на риска (95% CI)	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

Комбинирано лечение с Tyverb и летрозол

Tyverb е изпитван в комбинация с летрозол за лечение на жени в менопауза с хормоно-зависим

(положителен за естрогенни рецептори и/или положителен за прогестеронови рецептори) напреднал или метастатичен рак на гърдата.

Изпитването фаза III (EGF30008) е рандомизирано, двойно-сляпо и плацебо контролирано. В изпитването са участвали пациенти, които преди това не са били лекувани за метастатичното си заболяване. Периодът на включване в проучването (декември 2003 – декември 2006) е предшествовал приемането на трастузумаб в комбинация с ароматазен инхибитор. При тази популация пациенти не е правено сравнително изпитване между лапатиниб и трастузумаб.

В популацията, свръхекспресираща HER2, са включени само 2 пациенти, които преди това са приемали трастузумаб, 2 пациенти, които преди това са били на лечение с ароматазен инхибитор, а приблизително половината са приемали тамоксифен.

Пациентите са били рандомизирани на 2,5 mg летрозол веднъж дневно плюс 1 500 mg Tyverb веднъж дневно или на летрозол с плацебо. Рандомизацията е била стратифицирана по местата на заболяването и по времето след прекъсване на предишна адювантна антиестрогенна терапия. Статусът на HER2 рецептора е бил ретроспективно определен чрез изпитване в централна лаборатория. От всички пациенти, рандомизирани за лечение, 219 са имали тумори, свръхекспресиращи HER2 рецептора, и това е била предварително определената основна популация за анализ на ефикасността. 952 пациенти са били с HER2 – отрицателни тумори, а общо 115 пациенти са имали тумори с непотвърден статус на HER2 рецептора (няма проба от тумора, няма резултат от изследването или по друга причина).

При пациенти с метастатичен рак на гърдата, свръхекспресиращ HER2, определената от изследвателя преживяемост без прогресия (PFS) е била значително по-голяма с летрозол плюс Tyverb в сравнение с летрозол плюс плацебо. При HER2-отрицателната популация е нямало полза по отношение на PFS при сравнение на летрозол плюс Tyverb с летрозол плюс плацебо (вж. Таблица 6).

Таблица 6 Данни за преживяемостта без прогресия от изпитването EGF30008 (Tyverb / летрозол)

	Популация с HER2-свръхекспресия		HER2-отрицателна популация	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg / дневно + Letrozole 2,5 mg / дневно	Letrozole 2,5 mg / дневно + placebo	Tyverb 1500 mg / дневно + Letrozole 2,5 mg / дневно	Letrozole 2,5 mg / дневно + placebo
Медиана на PFS, седмици (95% CI)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Коефициент на риска	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
P-стойност	0,019		0,188	
Действително ниво на отговор (ORR)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Относителен риск	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
P-стойност	0,021		0,26	
Степен на клинична полза (CBR)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Относителен риск	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
P-стойност	0,003		0,199	

CI= доверителен интервал

HER2 свръхекспресия = IHC 3+ и/или FISH положителен; HER2 отрицателен = IHC 0, 1+ или 2+ и/или FISH отрицателен

Степента на клинична полза е била определена като пълен плюс частичен отговор плюс стабилно състояние на болестта за ≥6 месеца.

В момента на крайния анализ на PFS (с медиана на проследяване 2,64 години), данните за общата преживяемост не са били окончателни и не е имало значителна разлика между групите на лечение в HER2-положителната популация; това не се е променило при допълнително проследяване (медиана на времето за проследяване > 7,5 години; таблица 7).

Таблица 7 Резултати за обща преживяемост (OS) от изпитването EGF30008 (само в HER2-положителната популация)

	Tyverb 1500 mg / дневно + Letrozole 2,5 mg / дневно N = 111	Letrozole 2,5 mg / дневно + плацебо N = 108
Предварително планиран анализ на OS (направен по време на крайния анализ на PFS, 03 юни 2008)		
Медиана на проследяване (години)	2,64	2,64
Смъртни случаи (%)	50 (45)	54 (50)
Коефициент на риска^a (95% CI), p-стойност^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Краен анализ на OS (post-hoc анализ, 07 август 2013)		
Медиана на проследяване (години)	7,78	7,55
Смъртни случаи (%)	86 (77)	78 (72)
Коефициент на риска (95% CI), p-стойност	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	

Стойности на медиана от Kaplan-Meier анализ; HR и p-стойности от Cox регресионни модели за коригиране по важни прогностични фактори.

- Оценка на коефициента на риск на лечението, където < 1 показва по-нисък риск с летрозол 2,5 mg + лапатиниб 1500 mg в сравнение с летрозол 2,5 mg + плацебо.
- P-стойност от Cox регресионен модел, стратифициращ за място на заболяване и преди адювантна терапия при скрининг.

Ефекти на храната върху експозицията на лапатиниб

Бионаличността, следователно и плазмените концентрации на лапатиниб се повишават от храната, в зависимост от съдържанието и времето на хранене. Приемът на лапатиниб, един час след хранене, води до приблизително 2-3 пъти по-висока системна експозиция, в сравнение с прием един час преди хранене (вж. точки 4.5 и 5.2).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tyverb във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на карцином на гърдата (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност след перорално приложение на лапатиниб не е известна, но тя е непълна и променлива (приблизително 70% коефициент на вариабилност в AUC). Серумните концентрации се регистрират след медиана на време на задържане (lag time) 0,25 часа (в рамките на 0 до 1,5 часа). Пикови плазмени концентрации (C_{max}) на лапатиниб се достигат приблизително 4 часа след приложението му. Прилагането на дневна доза 1 250 mg осигурява средни геометрични стойности в стационарно състояние (коефициент на вариабилност) на C_{max} 2,43 (76%) $\mu\text{g/ml}$ и AUC 36,2 (79%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Системната експозиция на лапатиниб се повишава при приложение на лекарството с храна. Стойностите на AUC при лапатиниб са били приблизително 3 и 4 пъти по-високи (C_{max} приблизително 2,5 и 3 пъти по-високи) при приложение съответно с нискомаслена (5% мазнини [500 калории]) или с високомаслена храна (50% мазнини [1 000 калории]), в сравнение с приложение на гладно. Системната експозиция на лапатиниб също се повлиява от времето на приложение, във връзка с приема на храна. Средните стойности на AUC са приблизително 2 и 3 пъти по-високи, когато лапатиниб се прилага съответно 1 час след нискомаслено или високомаслено ядене, в сравнение с прием 1 час преди нискомаслена закуска.

Разпределение

Лапатиниб се свързва в голяма степен (повече от 99%) с албумина и с алфа-1 киселия гликопротеин. *In vitro* проучванията показват, че лапатиниб е субстрат за транспортните протеини BCRP (ABCG1) и р-гликопротеин (ABCB1). В клинично значими концентрации лапатиниб е показал и *in vitro* инхибиране на еfluxa на тези транспортни протеини, както и на транспортния протеин за чернодробно захващане OATP 1B1 (стойностите на IC₅₀ са били 2,3 µg/ml). Не е изяснена клиничната значимост на тези ефекти върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти или върху фармакологичната активност на други противотуморни лекарствени продукти.

Биотрансформация

Лапатиниб претърпява екстензивен метаболизъм, главно от CYP3A4 и CYP3A5 и в много малка степен от CYP2C19 и CYP2C8, до различни окислени метаболити, като никой от тях не съставлява повече от 14% от дозата, възстановена във фецеса или 10% от плазмената концентрация на лапатиниб.

В клинично значими концентрации лапатиниб инхибира *in vitro* CYP3A (K_i 0,6 до 2,3 µg/ml) и CYP2C8 (0,3 µg/ml). Лапатиниб не инхибира значимо следните ензими в човешките чернодробни микрозоми: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 или UGT (стойностите на IC₅₀ *in vitro* са били по-високи или равни на 6,9 µg/ml).

Елиминиране

Полуживотът на лапатиниб, измерен след приложение на еднократни дози, се удължава с повишаване на дозата. Ежедневното прилагане на лапатиниб, обаче, води до постигане на стационарно състояние за 6 до 7 дни, което показва 24 часа ефективен полуживот. Лапатиниб се елиминира главно чрез метаболизиране от CYP3A4/5. Билиарната екскреция може също да участва в елиминирането. Основният път на екскреция на лапатиниб и метаболитите му е с фецеса. Възстановяването на непроменен лапатиниб във фецеса е медиана 27% (в рамките на 3 до 67%) от перорално приетата доза. По-малко от 2% от перорално приложената доза (под формата на лапатиниб и негови метаболити) се екскретират в урината.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на лапатиниб не е проучвана специално при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти на хемодиализа. Наличните данни предполагат, че не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на лапатиниб е проучена при пациенти с умерено (n = 8) или тежко (n = 4) чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh съответно 7-9, или повече от 9) и при 8 здрави контроли. Системната експозиция (AUC) на лапатиниб след приложение на еднократна доза 100 mg се е повишила съответно с приблизително 56% и 85% при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Лапатиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лапатиниб е изпитван при бременни плъхове и зайци в перорални дози 30, 60 и 120 mg/kg/дневно. Не са наблюдавани тератогенни ефекти; обаче при доза ≥60 mg/kg/дневно (4 пъти повече от очакваната клинична експозиция при хора) при плъховете са наблюдавани леки аномалии (левостранна умбиликална артерия, шийно ребро и преждевременна осификация). При зайци лапатиниб е свързан с токсичност за майката при дози 60 и 120 mg/kg/дневно

(съответно 8% и 23% от очакваната клинична експозиция при хора) и аборти при доза 120 mg/kg/дневно. При доза ≥ 60 mg/kg/дневно са наблюдавани намалено фетално тегло и незначителни скелетни вариации. При проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове е наблюдавано намаляване на преживяемостта при новородените във времето между раждането и 21-вия ден при дози 60 mg/kg/дневно или по-високи (5 пъти очакваната клинична експозиция при хора). Най-високата доза без ефект в това проучване е била 20 mg/kg/дневно.

В проучвания за карциногенност с перорално прилагане на лапатиниб са наблюдавани тежки кожни лезии при най-високите изпитвани дози, които водят до експозиция, основана на AUC, до 2 пъти повече при мишки и плъхове от мъжки пол и до 15 пъти повече при плъхове от женски пол в сравнение с тази при хора, приемали 1 250 mg лапатиниб веднъж дневно. Няма данни за карциногенност при мишки. При плъхове честотата на доброкачествен хемангиом на мезентериалните лимфни възли е по-висока при някои групи в сравнение с успоредните контроли. Наблюдавано е също увеличаване на случаите на бъбречен инфаркт и папиларна некроза при плъхове от женски пол при експозиции 7 и 10 пъти повече в сравнение с тези при хора, приемали 1 250 mg лапатиниб веднъж дневно. Не е установена значимостта на тези находки при хора.

При мъжки и женски плъхове не са наблюдавани ефекти върху функцията на половите жлези, чифтосването и фертилитета при дози до 120 mg/kg/дневно (женски индивиди) и до 180 mg/kg/дневно (мъжки индивиди) (съответно 8 и 3 пъти от очакваната клинична експозиция при хора). Ефектът върху фертилитета при хора не е известен.

Лапатиниб не е показал кластогенна и мутагенна активност в батерия от тестове, включително тест за хромозомна аберация при китайски хамстер, теста на Ames, тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити и *in vivo* тест за хромозомни аберации в костномозъчни клетки от плъх.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Повидон (К30)

Натриев нишестен гликолат (Тип А)

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400

Полисорбат 80

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Tuverb се предлага в блистерни опаковки или в бутилки.

Блистерни опаковки

Дозировка при комбинирано лечение с Tuverb / капецитабин

Всяка опаковка Tuverb съдържа 70 филмирани таблетки в блистери от фолио (полиамид / алуминий / поливинилхлорид / алуминий), като във всеки блистер има по 10 таблетки. Всеки блистер има перфорация по средата, която позволява разделянето му на две в дневна доза от по 5 таблетки.

Съставни опаковки, които съдържат 140 (2 опаковки по 70) филмирани таблетки.

Дозировка при комбинирано лечение с Tuverb / ароматазен инхибитор

Всяка опаковка Tuverb съдържа 84 филмирани таблетки в блистери от фолио (полиамид / алуминий / поливинилхлорид / алуминий), като във всеки блистер има по 12 таблетки. Всеки блистер има перфорация по средата, която позволява разделянето му на две в дневна доза от по 6 таблетки.

Бутилки

Tuverb се предлага и в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка, защитена от деца, съдържащи 70, 84, 105 или 140 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/440/001-007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 юни 2008 г.

Дата на последно подновяване: 10 юни 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Glaxo Operations UK Limited
Priory Street
Ware
Hertfordshire
SG12 0DG
Великобритания

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Великобритания

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Да представи данни при пациенти с метастатичен рак на гърдата, позитивен за хормонални рецептори, които за момента не са показани за химиотерапия и са били лекувани преди това с трастузумаб, от:</p> <p>1. Рандомизирано и контролирано клинично изпитване (EGF114299) при популация пациенти, по същество идентична с тази от изпитването EGF30008, с изключение на това, че участниците трябва да са били лекувани преди това с трастузумаб, с включено референтно рамо на ароматазен инхибитор (AI) + трастузумаб</p> <p>Краен доклад от проучването</p>	<p>ноември 2020 г.</p>
<p>2. Приблизително 70 пациенти от изпитването EGF114299, които са били рандомизирани в рамото на лапатиниб + AI с експозиция приблизително 6 месеца.</p> <p>Докладът от клиничното проучване (70 пациенти) трябва да включва следните данни: Демографски характеристики и характеристики на изходно ниво, характеристики на заболяването, предишни противоракови терапии, обща честота на отговор (ORR), степен на клинична полза (CBR), сериозни нежелани събития (SAE)s</p>	<p>декември 2015 г.</p>
<p>Да оцени биомаркери за лекарствена резистентност при пациенти с HER2+ метастатичен рак на гърдата, докато са на лечение с трастузумаб в комбинация или с лапатиниб, или с химиотерапия.</p>	<p>юни 2018 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (14-ДНЕВНА, ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туверб 250 mg филмирани таблетки
Лапатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат, еквивалентен на 250 mg лапатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

70 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tyverb 250 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (28-ДНЕВНА, ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туверб 250 mg филмирани таблетки
Лапатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат, еквивалентен на 250 mg лапатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

140 филмирани таблетки
Съставна опаковка: 140 (2 опаковки по 70) филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/440/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tyverb 250 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (14-ДНЕВНА ОПАКОВКА, ЧАСТ ОТ 28-ДНЕВНА ГРУПОВА ОПАКОВКА без „blue box”)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туверб 250 mg филмирани таблетки
Лапатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат, еквивалентен на 250 mg лапатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

70 филмирани таблетки

Компонентите на съставна опаковка не могат да се продават отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/440/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tyverb 250 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туверб 250 mg таблетки
Лапатиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ОЗНАЧЕНИЯ НА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туverb 250 mg филмирани таблетки
лапатиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат, еквивалентен на 250 mg лапатиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

70 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
105 филмирани таблетки
140 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tyverb 250 mg

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Tyverb 250 mg филмирани таблетки Лапатиниб (Lapatinib)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tyverb и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tyverb
3. Как да приемате Tyverb
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tyverb
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tyverb и за какво се използва

Tyverb се използва за лечение на някои видове рак на гърдата (свърхекспресиращи HER2), които са се разпространили извън първоначалния тумор или в други органи (*напреднал* или *метастатичен* рак на гърдата). Той може да забави или да спре растежа на раковите клетки или да ги унищожи.

Tyverb е предписан да се приема в комбинация с друго противораково лекарство.

Tyverb се предписва в **комбинация с капецитабин** при пациенти, които преди това са били на лечение за *напреднал* или *метастатичен* рак на гърдата. Това предишно лечение за *метастатичен* рак на гърдата трябва да е включвало трастузумаб.

Tyverb се предписва в **комбинация с трастузумаб** при пациенти, които имат негативен за хормонални рецептори *метастатичен* рак на гърдата, и преди това са били на друго лечение за *напреднал* или *метастатичен* рак на гърдата.

Tyverb се предписва в **комбинация с ароматазен инхибитор** при пациенти с хормоно-зависим *метастатичен* рак на гърдата (рак на гърдата, който е по-вероятно да се разрасне в присъствието на хормони), които за момента не са показани за химиотерапия.

Информация за тези лекарства се съдържа в отделни листовки. **Обърнете се към Вашия лекар** за повече информация относно тези други лекарства.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tyverb

Не приемайте Tyverb

- ако сте алергични към лапатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Обърнете специално внимание при употребата на Tyverb

Вашият лекар ще проведе изследвания, за да установи дали сърцето Ви работи правилно преди и по време на лечението с Tyverb.

- **Уведомете Вашия лекар, ако имате проблеми със сърцето,** преди да започнете да приемате Tyverb.

Преди да започнете да приемате Tyverb Вашият лекар трябва също да знае:

- ако имате белодробно заболяване
- ако имате възпаление на белия дроб
- ако имате проблеми с **черния дроб**
- ако имате проблеми с **бъбреците**
- ако имате диария (вижте точка 4).

Преди и по време на лечението с Tyverb **Вашият лекар ще прави изследвания, за да провери дали черният Ви дроб функционира правилно.**

Уведомете Вашия лекар, ако нещо от посоченото по-горе се отнася за Вас.

Сериозни кожни реакции

Сериозни кожни реакции са наблюдавани при употребата на Tyverb. Симптомите могат да включват кожен обрив, мехури и излющване на кожата.

Уведомете Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някой от тези симптоми.

Други лекарства и Tyverb

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва билкови лекарства и други лекарства, отпускани без рецепта.

Особено важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали някои от посочените по-долу лекарства. Някои лекарства могат да повлияят начина, по който действа Tyverb или Tyverb може да окаже влияние на действието на други лекарства. Такива са някои от лекарствата в следните групи:

- жълт кантарион – билков екстракт, който се използва за лечение на **депресия**
- еритромицин, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, рифабутин, рифампицин, телитромицин – лекарства, които се използват за лечение на **инфекции**
- циклоспорин – лекарство, което се използва за **потискане на имунната система**, например след трансплантации на органи
- ритонавир, саквинавир – лекарства, които се използват за лечение на **НIV**
- фенитоин, карбамазепин – лекарства, които се използват за лечение на **гърчове**
- цизаприд – лекарство, което се използва за лечение на някои проблеми от страна на **храносмилателната система**
- пимозид – лекарство, което се използва за лечение на някои **проблеми, свързани с психичното здраве**
- хинидин, дигоксин – лекарства, които се използват за лечение на някои **сърдечни проблеми**
- репаглинид – лекарство, което се използва за лечение на **диабет**
- верапамил – лекарство, което се използва за лечение на **високо кръвно налягане или сърдечни проблеми (стенокардия)**
- нефазодон – лекарство, което се използва за лечение на **депресия**
- топотекан, паклитаксел, иринотекан, доцетаксел – лекарства, които се използват за лечение на някои видове **рак**
- росувастатин – лекарство, което се използва за лечение при **висок холестерол**
- лекарства, които намаляват стомашната киселинност (които се използват за лечение на

стомашни язви или диспепсия)

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали някое от тези лекарства.

Вашият лекар ще прегледа лекарствата, които приемате в момента, за да е сигурен, че не приемате нещо, което е несъвместимо с Туверб. Вашият лекар ще Ви каже, ако съществува алтернативно лекарство.

Туверб с храни и напитки

Не пийте сок от грейпфрут по време на лечение с Туверб. Сокът от грейпфрут може да повлияе на начина на действие на лекарството.

Бременност и кърмене

Ефектът на Туверб по време на бременност не е известен. Не трябва да приемате Туверб, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не го препоръча специално.

- **Ако сте бременна** или планирате да забременеете, **информирайте Вашия лекар.**
- **Използвайте надежден метод за контрацепция**, за да избегнете забременяване, докато приемате Туверб.
- **Ако забременеете** по време на лечение с Туверб, **информирайте Вашия лекар.**

Не е изяснено дали Туверб преминава в кърмата. Не кърмете, докато приемате Туверб.

- **Ако кърмите** или планирате да кърмите, **информирайте Вашия лекар.**
 - **Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт** преди да приемете Туверб, ако имате някакви съмнения.

Шофиране и работа с машини

Отговорността да решите дали сте способни да шофирате моторно превозно средство или да извършвате други дейности, които изискват повишена концентрация е Ваша. Поради възможните нежелани реакции на Туверб, може да се засегне способността Ви за шофиране и работа с машини. Тези реакции са описани в точка 4 „Възможни нежелани реакции”.

3. Как да приемате Туверб

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще прецени подходящата доза Туверб в зависимост от вида на рака на гърдата, който се лекува.

Ако Ви е предписан Туверб в **комбинация с капецитабин**, обичайната доза е **5 таблетки Туверб дневно**, като единична доза.

Ако Ви е предписан Туверб в **комбинация с трастузумаб**, обичайната доза е **4 таблетки Туверб дневно**, като единична доза.

Ако Ви е предписан Туверб в **комбинация с ароматазен инхибитор**, обичайната доза е **6 таблетки Туверб дневно**, като единична доза.

Приемайте предписаната доза всеки ден, докато Вашият лекар Ви казва да го правите.

Вашият лекар ще Ви уведоми за дозата на Вашето друго противораково лекарство и как да го приемате.

Прием на таблетките

- **Таблетките трябва да се погълнат цели с вода**, една след друга, по едно и също време всеки ден.
- **Приемайте Tyverb най-малко един час преди хранене или най-малко един час след хранене.** Приемайте Tyverb по едно и също време по отношение на храната всеки ден - например, можете винаги да приемате таблетките един час преди закуска.

Докато приемате Tyverb

- В зависимост от нежеланите реакции, които получите, Вашият лекар може да Ви препоръча намаляване на дозата или временно прекъсване на лечението.
- Преди и по време на лечението с Tyverb Вашият лекар ще Ви прави също изследвания, за да провери функцията на сърцето и черния Ви дроб.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tyverb

Незабавно се обърнете към лекар или фармацевт. При възможност им покажете опаковката.

Ако сте пропуснали да приемете Tyverb

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Просто приемете следващата доза в определеното време.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тежка алергична реакция е рядка нежелана реакция (може да засегне до 1 на 1 000 пациенти) и може да се развие бързо.

Симптомите могат да включват:

- кожен обрив (включително сърбящ, надигнат обрив)
- необичайно хриптене или затруднение в дишането
- подути клепачи, устни или език
- болки в мускулите или ставите
- колапс или краткотрайна загуба на съзнание.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми. Не приемайте повече таблетки.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти):

- диария (която може да доведе до обезводняване и до по-тежки усложнения)

Информирайте Вашия лекар незабавно при първия признак на диария (редки изпражнения), тъй като е важно тя да бъде лекувана веднага. Незабавно уведомете Вашия лекар и ако диарията Ви се влоши. В края на точка 4 има повече съвети за намаляване на риска от диария.

- обрив, суха кожа, сърбеж

Информирайте Вашия лекар, ако получите кожен обрив. В края на точка 4 има повече

съвети за намаляване на риска от кожен обрив.

Други много чести нежелани реакции

- загуба на апетит
- гадене
- повръщане
- уморяемост, чувство за слабост
- нарушено храносмилане
- запек
- възпаление на устата/язви в устата
- стомашна болка
- проблеми със съня
- болка в гърба
- болка в ръцете и стъпалата
- болка в ставите или гърба
- кожна реакция на дланите и стъпалата (включваща мравучкане, изтръпване, болка, подуване или зачервяване)
- кашлица, задух
- главоболие
- кървене от носа
- горещи вълни
- необичаен косопад или изтъняване на косата

Информирайте Вашия лекар, ако някоя от тези нежелани реакции стане тежка или обезпокоителна.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- ефект върху дейността на сърцето Ви

В повечето случаи ефектът върху сърцето Ви няма да има симптоми. Ако все пак получите симптоми, свързани с тази нежелана реакция, те най-вероятно ще включват неправилен сърдечен ритъм и задух.

- чернодробни проблеми, които могат да причинят сърбеж, пожълтяване на очите или кожата (*жълтеница*), потъмняване на урината, болка или дискомфорт в горната дясна област на стомаха.
- нарушения на ноктите - като например лека инфекция и подуване на кожичките на ноктите

Информирайте Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- предизвикано от лечението възпаление на белите дробове, което може да доведе до задух или кашлица

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми.

Други нечести нежелани реакции включват:

- резултати от кръвни изследвания, които показват промени в чернодробната функция (обикновено леки и временни)

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти):

- тежки алергични реакции (*вижте началото на точка 4*)

Ако получите други нежелани реакции

Уведомете **Вашия лекар или фармацевт**, ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Намаляване на риска от диария и кожен обрив

Tuverb може да причини тежка диария

Ако получите диария, докато приемате Tuverb:

- приемайте много течности (8 до 10 чаши дневно), като вода, спортни напитки или други течности с минимум добавки
- хранете се с нискомаслени, богати на протеини храни вместо с мазни и пикантни храни
- яжте зеленчуците сготвени, а не сурови, и махайте корите на плодовете, преди да ги консумирате
- избягвайте мляко и млечни продукти (включително сладолед)
- избягвайте билкови добавки (някои могат да причинят диария).

Уведомете **Вашия лекар**, ако диарията Ви продължава.

Tuverb може да причини кожен обрив

Вашият лекар ще преглежда кожата Ви преди и по време на лечение.

Как да се грижите за чувствителна кожа:

- измивайте се с почистващ препарат, който не съдържа сапун
- използвайте хипоалергична козметика, която не съдържа аромати
- използвайте слънцезащитни кремове (слънцезащитен фактор 30 или по-висок).

Уведомете **Вашия лекар**, ако получите кожен обрив.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете **Вашия лекар или фармацевт**. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tuverb

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или бутилката и картонената опаковка.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте **Вашия фармацевт** как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tuverb

Активното вещество в Tuverb е лапатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа лапатиниб дитозилат монохидрат, отговарящ на 250 mg лапатиниб.

Другите съставки са:

Микрокристална целулоза, повидон (K30), натриев нишестен гликолат (Тип А), магнезиев стеарат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400, полисорбат 80, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172).

Как изглежда Tuverb и какво съдържа опаковката

Tuverb филмирани таблетки представляват овални, двойно-изпъкнали, жълти филмирани таблетки, означени с “GS XJG” от едната страна.

Tuverb се предлага в блистерни опаковки или в бутилки.

Блистерни опаковки

Всяка опаковка Tuverb съдържа 70 или 84 таблетки в блистери от алуминиево фолио, като във всеки блистер има по 10 или 12 таблетки. Всеки блистер има перфорация по средата и може да се раздели на два блистера с 5 или 6 таблетки във всеки, в зависимост от опаковката.

Tuverb се предлага също така и в съставни опаковки, които съдържат 140 таблетки, състоящи се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 70 таблетки.

Бутилки

Tuverb се предлага и в пластмасови бутилки, съдържащи 70, 84, 105 или 140 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Великобритания

Производител

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG 12 0DJ, Великобритания.
Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero Burgos, Испания.
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Великобритания
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

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

Novartis Pharma Services Inc.
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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.