

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyverb 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική λαπατινίμη ditosylate, που ισοδυναμεί με 250 mg λαπατινίμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ωοειδή, αμφίκυρτα, κίτρινα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τυπωμένα το «GS XJG» στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tyverb ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 (ErbB2),

- σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη, για ασθενείς με προχωρημένη ή μεταστατική προϊούσα νόσο κατόπιν προηγούμενης θεραπείας η οποία έχει συμπεριλάβει ανθρακυκλίνες και ταξάνες και θεραπεία με τραστουζουμάμπη στη μεταστατική φάση (βλέπε παράγραφο 5.1).
- σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη για ασθενείς, με μεταστατική νόσο αρνητική σε ορμονικό υποδοχέα που έχει υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη(ες) θεραπεία(ες) με τραστουζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).
- σε συνδυασμό με ένα αναστολέα αρωματάσης για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεταστατική νόσο θετική σε ορμονικό υποδοχέα, οι οποίες επί του παρόντος δεν προορίζονται για χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς στη μελέτη έγκρισης δεν είχαν προηγουμένως λάβει τραστουζουμάμπη ή ένα αναστολέα αρωματάσης (βλέπε παράγραφους 4.4 και 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα αυτού του συνδυασμού σε σχέση με την τραστουζουμάμπη σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Tyverb πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρό πεπειραμένο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμάκων.

Οι όγκοι που υπερεκφράζουν το HER2 (ErbB2) ορίζονται μέσω IHC3+ ή IHC2+ με γονιδιακή ενίσχυση ή μόνο μέσω γονιδιακής ενίσχυσης. Η κατάσταση του HER2 πρέπει να υπολογίζεται χρησιμοποιώντας ακριβείς και επικυρωμένες μεθόδους.

Δοσολογία

Δοσολογία συνδυασμού Tyverb / καπεσιταβίνης

Η συνιστώμενη δόση Tyverb είναι 1250 mg (δηλαδή πέντε δισκία) άπαξ ημερησίως συνεχόμενα.

Η συνιστώμενη δόση της καπεσιταβίνης είναι 2000 mg/m²/ημέρα λαμβανόμενα σε 2 δόσεις με ενδιάμεσο διάστημα 12 ωρών, τις ημέρες 1-14 στο πλαίσιο κύκλου 21 ημερών (βλέπε παράγραφο 5.1). Η καπεσιταβίνη πρέπει να λαμβάνεται με τροφή ή εντός 30 λεπτών μετά το γέυμα. Παρακαλείσθε να αναφερθείτε στις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες της καπεσιταβίνης.

Δοσολογία συνδυασμού Tyverb / τραστοζουμάμπης

Η συνιστώμενη δόση Tyverb είναι 1000 mg (δηλ. τέσσερα δισκία) άπαξ ημερησίως συνεχώς.

Η συνιστώμενη δόση τραστοζουμάμπης είναι 4 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 2 mg/kg ενδοφλεβίως εβδομαδιαία (βλέπε παράγραφο 5.1). Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες για την τραστοζουμάμπη.

Δοσολογία συνδυασμού Tyverb / αναστολέα αρωματάσης

Η συνιστώμενη δόση Tyverb είναι 1500 mg (δηλαδή έξι δισκία) άπαξ ημερησίως συνεχόμενα.

Παρακαλείσθε να αναφερθείτε στις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες του αναστολέα αρωματάσης για λεπτομέρειες σχετικά με τη δοσολογία.

Καθυστέρηση της χορήγησης και μείωση της δόσης

Καρδιακά επεισόδια

Το Tyverb θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με συμπτώματα που σχετίζονται με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) και χαρακτηρίζονται ως βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα συνήθη κριτήρια τοξικότητας για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του εθνικού ινστιτούτου για τον καρκίνο των ΗΠΑ (NCI CTCAE) ή εάν το LVEF πέσει κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο που έχει ορίσει το εκάστοτε ίδρυμα (βλέπε παράγραφο 4.4). Το Tyverb μπορεί να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση ((750 mg/ημερησίως όταν χορηγείται με τραστοζουμάμπη, 1000 mg/ημέρα όταν χορηγείται με καπεσιταβίνη ή 1250 mg/ημέρα όταν χορηγείται με ένα αναστολέα αρωματάσης) μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες και εάν το LVEF έχει επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα και η ασθενής είναι ασυμπτωματική.

Διάμεση πνευμονοπάθεια / πνευμονίτιδα

Το Tyverb θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονικά συμπτώματα χαρακτηριζόμενα ως βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κριτήρια NCI CTCAE (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διάρροια

Η δοσολογία του Tyverb θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με διάρροια η οποία είναι κατά NCI CTCAE βαθμού 3 ή βαθμού 1 ή 2 με περιπλεγμένα χαρακτηριστικά (μέτριες έως σοβαρές κοιλιακές κράμπες, ναυτία ή εμετός κατά NCI CTCAE βαθμού μεγαλύτερου ή ίσου του 2, μειωμένη κατάσταση απόδοσης, πυρετός, σήψη, ουδετεροπενία, πραγματική αιμορραγία ή αφυδάτωση) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Το Tyverb μπορεί να επανεισαχθεί σε χαμηλότερη δόση (μειώνεται από 1000 mg /ημέρα σε 750 mg /ημέρα, από 1250 mg /ημέρα σε 1000 mg /ημέρα ή από 1500 mg /ημέρα σε 1250 mg /ημέρα), όταν η διάρροια υποχωρήσει σε βαθμό 1 ή λιγότερο. Η δοσολογία του Tyverb θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς με διάρροια η οποία είναι κατά NCI CTCAE βαθμού 4.

Άλλες τοξικότητες

Η οριστική ή προσωρινή διακοπή της χορήγησης Tyverb πρέπει να εξετάζεται εάν η ασθενής αναπτύξει τοξικότητα βαθμού 2 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα NCI CTCAE. Η χορήγηση μπορεί να ξεκινά εκ νέου όταν η τοξικότητα βελτιωθεί σε βαθμό 1 ή μικρότερο 1000 mg/ ημερησίως όταν χορηγείται με τραστοζουμάμπη, στα 1250 mg/ημέρα όταν χορηγείται με καπεσιταβίνη ή στα 1500 mg/ημέρα όταν χορηγείται με ένα αναστολέα αρωματάσης. Εάν επανεμφανιστεί η τοξικότητα, το Tyverb πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε χαμηλότερη δόση (750 mg/ ημερησίως όταν χορηγείται με τραστοζουμάμπη, 1000 mg/ημέρα όταν χορηγείται με καπεσιταβίνη ή 1250 mg/ημέρα όταν χορηγείται με ένα αναστολέα αρωματάσης).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Tyverb στον συγκεκριμένο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Tyverb θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι μεταβολές στην ηπατική λειτουργία είναι σοβαρές και δεν πρέπει να επαναχορηγείται στους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4)

Η χορήγηση του Tyverb σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω της αυξημένης έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι ανεπαρκή, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να δοθεί σύσταση για προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα από τη χρήση Tyverb, καπεσιταβίνης και Tyverb / τραστοζουμάμπης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών είναι περιορισμένα.

Σε κλινική δοκιμή φάσης III του Tyverb σε συνδυασμό με λετροζόλη, από τον συνολικό αριθμό ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού θετικό σε ορμονικό υποδοχέα, (Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας N=642), 44% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού Tyverb και λετροζόλης μεταξύ αυτών των ασθενών και ασθενών ηλικίας < 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tyverb σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Tyverb προορίζεται για από του στόματος χρήση

Η καθημερινή δόση του Tyverb δεν θα πρέπει να διαιρείται. Το Tyverb θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τουλάχιστον μία ώρα μετά το φαγητό. Για να μειωθεί η διακύμανση σε κάθε ασθενή ατομικά, η χορήγηση του Tyverb θα πρέπει να τυποποιηθεί σχετικά με τη λήψη τροφής, για παράδειγμα να λαμβάνεται πάντα μία ώρα πριν το φαγητό (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2 για πληροφορίες σχετικά με την απορρόφηση).

Οι ξεχασμένες δόσεις δεν θα πρέπει να αντικαθίστανται και η χορήγηση θα πρέπει να επαναληφθεί με την επόμενη προγραμμαρισμένη ημερήσια δόση (βλέπε παράγραφο 4.9).

Θα πρέπει να συμβουλευέστε τις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για τις σχετικές λεπτομέρειες ως προς τη δοσολογία τους, περιλαμβανομένων οποιονδήποτε μειώσεων της δόσης, αντενδείξεων και πληροφοριών για την ασφάλεια.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα στοιχεία έχουν δείξει ότι το Tyverb σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είναι λιγότερο αποτελεσματικό από την τραστουζουμάμπη όταν συνδυάζεται με χημειοθεραπεία.

Καρδιακή τοξικότητα

Η λαπατινίμπη έχει σχετιστεί με αναφορές για μείωση του LVEF (βλέπε παράγραφο 4.8). Η λαπατινίμπη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια. Εφιστάται προσοχή όταν πρόκειται να χορηγηθεί Tyverb σε ασθενείς με νόσους που θα μπορούσαν να προκαλέσουν εξασθένηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (περιλαμβανομένης της συγχρόνησης με δυνητικά καρδιοτοξικά φάρμακα). Αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας που περιλαμβάνει υπολογισμό του LVEF πρέπει να διεξάγεται σε όλες τις ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tyverb προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το αρχικό LVEF της ασθενούς βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων του ιδρύματος. Η αξιολόγηση του LVEF πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyverb προκειμένου να διασφαλίζεται ότι το LVEF δεν μειώνεται σε μη αποδεκτό επίπεδο (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε ορισμένα περιστατικά, η μείωση του LVEF μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Θανατηφόρα περιστατικά έχουν αναφερθεί, η αιτιολογία των θανάτων είναι ανεξακριβώτη. Σε μελέτες σε όλο το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της λαπατινίμπης, καρδιακά επεισόδια συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του LVEF αναφέρθηκαν στο 1% περίπου των ασθενών. Συμπτωματικές μειώσεις του LVEF παρατηρήθηκαν σε περίπου 0,3% των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμπη. Ωστόσο, όταν η λαπατινίμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη στη μεταστατική φάση, η συχνότητα των καρδιακών επεισοδίων συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του LVEF ήταν μεγαλύτερη (7%) σε σχέση με τον βραχίονα της λαπατινίμπης (2%) στην πιλοτική μελέτη. Τα καρδιακά επεισόδια που παρατηρήθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν συγκρίσιμα ως προς τη φύση και τη βαρύτητα με αυτά που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως με λαπατινίμπη.

Μια εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση, αύξηση του διαστήματος QTc καταδείχθηκε σε μία ειδική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διασταύρωσης σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους.

Χρειάζεται προσοχή εάν το Tyverb χορηγείται σε ασθενείς με καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε επιμήκυνση του QTc (περιλαμβανομένης της υποκαλιαιμίας, υπομαγνησαιμίας και συνδρόμου συγγενούς επιμήκυνσης του QT), συγχρόνηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν επιμήκυνση του QT, ή συνθήκες που αυξάνουν την έκθεση στη λαπατινίμπη, όπως η συγχρόνηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησαιμία θα πρέπει να διορθώνονται πριν τη θεραπεία. Θα πρέπει να γίνονται ηλεκτροκαρδιογραφήματα με μετρήσεις του QT πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tyverb και μία έως δύο εβδομάδες μετά. Όταν ενδείκνυται κλινικά, π.χ. μετά την έναρξη μιας ταυτόχρονης θεραπείας που μπορεί να επηρεάσει το QT ή που μπορεί να αλληλεπιδράσει με τη λαπατινίμπη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μετρήσεων ΗΚΓ.

Διάμεση πνευμονοπάθεια και πνευμονίτιδα

Η λαπατινίμπη έχει σχετιστεί με αναφορές πνευμονικής τοξικότητας περιλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας και της πνευμονίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν συμπτώματα πνευμονικής τοξικότητας (δύσπνοια, βήχας, πυρετός) και η θεραπεία να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα τα οποία είναι NCI CTCAE βαθμού 3 ή μεγαλύτερου. Η πνευμονική τοξικότητα μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Θανατηφόρα περιστατικά έχουν αναφερθεί, η αιτιολογία των θανάτων είναι ανεξακριβωτή.

Ηπατοτοξικότητα

Με τη χρήση Tyverb έχει εμφανισθεί ηπατοτοξικότητα και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι θανατηφόρα. Η ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανισθεί ημέρες έως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Κατά την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο ηπατοτοξικότητας. Η ηπατική λειτουργία (τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη και αλκαλική φωσφατάση) θα πρέπει να παρακολουθείται πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε μήνα, ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Η δοσολογία του Tyverb θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας είναι σοβαρές και δεν πρέπει να επαναχορηγείται στους ασθενείς. Ασθενείς που φέρουν το αλληλόμορφο HLA DQA1*02:01 και DRB1*07:01 έχουν αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας σχετιζόμενης με το Tyverb. Σε μία μεγάλη, τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη του Tyverb ως μονοθεραπεία (n=1.194), η αθροιστική συχνότητα σοβαρής ηπατικής βλάβης (ALT >5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, NCI CTCAE βαθμός 3) σε 1 έτος θεραπείας ήταν συνολικά 2,8%. Η αθροιστική συχνότητα σε φορείς του αλληλόμορφου DQA1*02:01 και DRB1*07:01 ήταν 10,3% και σε μη φορείς ήταν 0,5%. Η ύπαρξη των αλληλόμορφων HLA επικινδυνότητας είναι συχνή (15 έως 25%) σε Καυκάσιους, Ασιατικούς, Αφρικανικούς και Ισπανικούς πληθυσμούς, αλλά μειωμένη (1%) σε Ιαπωνικούς πληθυσμούς.

Συνιστάται προσοχή εάν το Tyverb συνταγογραφείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Διάρροια

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyverb έχουν αναφερθεί περιστατικά διάρροιας, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής διάρροιας (βλέπε παράγραφο 4.8). Η διάρροια μπορεί να είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή, αν συνοδεύεται από αφυδάτωση, νεφρική ανεπάρκεια, ουδετεροπενία ή/και διαταραχές ηλεκτρολυτών και έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά. Διάρροια εμφανίζεται γενικά νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας Tyverb, με σχεδόν μισούς από τους ασθενείς με διάρροια να την βιώνουν για πρώτη φορά εντός 6 ημερών. Αυτό συνήθως διαρκεί 4-5 ημέρες. Η διάρροια που προκαλεί το Tyverb είναι συνήθως χαμηλού βαθμού, με σοβαρή διάρροια κατά NCI CTCAE βαθμών 3 και 4 να εμφανίζεται σε <10% και <1% των ασθενών, αντίστοιχα. Στην αρχή της θεραπείας, θα πρέπει να υπολογίζονται οι εντερικές συνήθειες των ασθενών και οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα (π.χ. πυρετός, πόνος από μυικές κράμπες, ναυτία, έμετος, ζάλη και δίψα), για να είναι δυνατή η αναγνώριση των αλλαγών κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να διευκολυνθεί η αναγνώριση ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο διάρροιας. Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται να αναφέρουν άμεσα οποιαδήποτε μεταβολή στις εντερικές συνήθειες. Σε δυνητικά σοβαρές περιπτώσεις διάρροιας θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μέτρησης του αριθμού των ουδετερόφιλων και της θερμοκρασία του σώματος. Η προληπτική αντιμετώπιση της διάρροιας με αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα είναι σημαντική. Για τα σοβαρά περιστατικά διάρροιας μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση από του στόματος ή ενδοφλεβίως ηλεκτρολυτών και υγρών, χρήση αντιβιοτικών, όπως η φθοριοκινολόνες (ειδικά αν η διάρροια είναι επίμονη πέραν των 24 ωρών, υπάρχει πυρετός ή βαθμού 3 ή 4 ουδετεροπενία) καθώς και η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Tyverb (βλέπε παράγραφο 4.2 – καθυστέρηση της χορήγησης και μείωση της δόσης – διάρροια).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με το Tyverb. Εάν υπάρχει υποψία πολύμορφου ερυθήματος ή απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (π.χ. προοδευτικό δερματικό εξάνθημα συχνά με φλύκταινες ή βλάβες του βλεννογόνου), διακόψτε τη θεραπεία με Tyverb

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4

Η παράλληλη θεραπεία με επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένης έκθεσης στη λαπατινίμη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η παράλληλη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στη λαπατινίμη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η κατανάλωση χυμού γκρέιπ φρουτ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyverb (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση Tyverb με από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και /ή CYP2C8 πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση με ουσίες που αυξάνουν το γαστρικό pH πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η διαλυτότητα και η απορρόφηση της λαπατινίμης μπορεί να μειωθούν (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λαπατινίμη

Η λαπατινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, σε δόση 200 mg δύο φορές ημερησίως επί 7 ημέρες, η συστηματική έκθεση στη λαπατινίμη (100 mg ημερησίως) αυξήθηκε κατά 3,6 φορές περίπου και η ημίσεια ζωή της αυξήθηκε κατά 1,7 φορές. Η συγχορήγηση Tyverb με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποζακοναζόλη, νεφαζοδόνη) πρέπει να αποφεύγεται. Η συγχορήγηση Tyverb με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να γίνεται με προσοχή και οι κλινικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν καρβαμαζεπίνη, έναν επαγωγέα του CYP3A4, σε δόση 100 mg δύο φορές ημερησίως επί 3 ημέρες και 200 mg δύο φορές ημερησίως επί 17 ημέρες, η συστηματική έκθεση στη λαπατινίμη μειώθηκε κατά 72% περίπου. Η συγχορήγηση Tyverb με γνωστούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαβουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη ή *Hypericum perforatum* [βότανο του Αγίου Ιωάννου]) πρέπει να αποφεύγεται.

Η λαπατινίμη είναι υπόστρωμα για τις πρωτεΐνες μεταφοράς Pgp και BCRP. Οι αναστολείς (κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κινιδίνη, βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη και ερυθρομυκίνη) και οι επαγωγείς (ριφαμπικίνη και βότανο του Αγίου Ιωάννου) αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να μεταβάλλουν την έκθεση στην λαπατινίμη και/ή την κατανομή της λαπατινίμης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η διαλυτότητα της λαπατινίμης εξαρτάται από το pH. Η ταυτόχρονη χορήγηση με ουσίες που αυξάνουν το γαστρικό pH πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η διαλυτότητα και η απορρόφηση της λαπατινίμης μπορεί να μειωθούν. Η προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (εσομεπραζόλη) μείωσε την έκθεση σε λαπατινίμη κατά ένα μέσο όρο 27% (εύρος: 6% έως 49%). Η επίδραση αυτή μειώνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία από περίπου 40 έως 60 ετών.

Επιδράσεις της λαπατινίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η λαπατινίμπη αναστέλλει τα CYP3A4 *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Η συγχορήγηση Tyverb με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της μιδαζολάμης περίπου κατά 45%. Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική αύξηση της AUC όταν η μιδαζολάμη χορηγήθηκε ενδοφλέβια. Η συγχορήγηση Tyverb με από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. σιζαπρίδη, πιμοζίδη και κινιδίνη) πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παραγράφους 4.4. και 5.2).

Η λαπατινίμπη αναστέλλει τα CYP2C8 *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Η συγχορήγηση Tyverb με φαρμακευτικά προϊόντα με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα του CYP2C8 (π.χ. ρεπαγλινίδη) πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Η συγχορήγηση λαπατινίμπης με ενδοφλέβια πακλιταξέλη αύξησε την έκθεση της πακλιταξέλης κατά 23%, λόγω αναστολής του CYP2C8 και/ή Pgp από την λαπατινίμπη. Σε κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας και βαρύτητας της διάρροιας και της ουδετεροπενίας με αυτό το συνδυασμό. Συνιστάται προσοχή όταν η λαπατινίμπη συγχορηγείται με πακλιταξέλη.

Η συγχορήγηση λαπατινίμπης με ενδοφλέβια χορηγούμενο docetaxel δεν επηρέασε σημαντικά την AUC ή C_{max} καμίας δραστικής ουσίας. Ωστόσο αυξήθηκε η εμφάνιση ουδετεροπενίας επαγόμενης από docetaxel.

Η συγχορήγηση Tyverb με ιρινοτεκάνη (όταν χορηγείται ως μέρος του σχήματος FOLFIRI) είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC του SN-38 του δραστικού μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης περίπου κατά 40%. Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης είναι άγνωστος, αλλά εικάζεται ότι οφείλεται στην αναστολή μιας ή περισσοτέρων πρωτεϊνών μεταφοράς από τη λαπατινίμπη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, εάν το Tyverb συγχορηγείται με ιρινοτεκάνη και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ιρινοτεκάνης.

Η λαπατινίμπη αναστέλλει την πρωτεΐνη μεταφοράς Pgp *in vitro* σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η συγχορήγηση λαπατινίμπης με από του στόματος χορηγούμενη διγοξίνη είχε ως αποτέλεσμα περίπου 80% αύξηση της AUC της διγοξίνης. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται λαπατινίμπη μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα της Pgp και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του υποστρώματος της Pgp.

Η λαπατινίμπη αναστέλλει τις πρωτεΐνες μεταφοράς BCRP και OATP1B1 *in vitro*. Η κλινική σχετικότητα αυτής της επίδρασης δεν έχει αξιολογηθεί. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η λαπατινίμπη να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων της BCRP (π.χ. τοποτεκάνη) και της OATP1B1 (π.χ. ροσουβαστατίνη) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η συγχορήγηση Tyverb με καπεσιταβίνη, λετροζόλη ή τραστουζουμάμπη δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων (ή των μεταβολιτών της καπεσιταβίνης) ή της λαπατινίμπης.

Αλληλεπιδράσεις με τροφές και ποτά

Η βιοδιαθεσιμότητα της λαπατινίμπης αυξάνεται έως και 4 φορές περίπου από τις τροφές, ανάλογα π.χ. από την περιεκτικότητα του γεύματος σε λίπος. Επιπλέον ανάλογα με το είδος της τροφής, η βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 2-3 φορές υψηλότερη όταν η λαπατινίμπη λαμβάνεται 1 ώρα μετά την τροφή συγκριτικά με τη λήψη της 1 ώρα πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ο χυμός γκρέιπ φρουτ μπορεί να αναστείλει το CYP3A4 στο εντερικό τοίχωμα και να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της λαπατινίμπης και επομένως πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyverb.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη και να αποφεύγουν να μένουν έγκυες όσο λαμβάνουν θεραπεία με Tyverb και τουλάχιστον για 5 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Tyverb σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Tyverb δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Η ασφαλής χρήση του Tyverb κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν είναι γνωστό εάν η λαπατινίμη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης σε νεογνά που εκτέθηκαν στη λαπατινίμη μέσω του μητρικού γάλακτος. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με Tyverb και τουλάχιστον για 5 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση του Tyverb σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tyverb δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Τυχόν αρνητικές επιπτώσεις σε αυτές τις δραστηριότητες δεν μπορούν να προβλεφθούν από τη φαρμακολογία της λαπατινίμης. Η κλινική κατάσταση των ασθενών και το προφίλ ασφαλείας της λαπατινίμης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας τους να εκτελούν δραστηριότητες που απαιτούν κρίση, κίνηση ή νοητικές ικανότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της λαπατινίμης αξιολογήθηκε σε σχήμα μονοθεραπείας ή συνδυασμού με άλλες χημειοθεραπείες για διάφορους τύπους καρκίνου σε περισσότερους από 20.000 ασθενείς, περιλαμβανομένων 198 ασθενών που έλαβαν λαπατινίμη σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη, 149 ασθενείς που έλαβαν λαπατινίμη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη και 654 ασθενών που έλαβαν λαπατινίμη σε συνδυασμό με λετροζόλη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (>25%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λαπατινίμη ήταν γαστρεντερικά συμβάματα (όπως διάρροια, ναυτία και έμετος) και εξάνθημα. Η παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία (PPE) ήταν επίσης συχνή (>25%) όταν η λαπατινίμη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη. Η επίπτωση PPE ήταν παρόμοια στο σκέλος θεραπείας της λαπατινίμης συν καπεσιταβίνη και στο σκέλος μονοθεραπείας με καπεσιταβίνη. Η διάρροια ήταν η συνηθέστερη ανεπιθύμητη αντίδραση που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας όταν η λαπατινίμη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη ή με λετροζόλη.

Δεν αναφέρθηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με την λαπατινίμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη. Υπήρχε μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιακής τοξικότητας, αλλά αυτές οι καταστάσεις ήταν συγκρίσιμες ως προς τη φύση και τη σοβαρότητα με αυτές που αναφέρονται στο κλινικό πρόγραμμα της λαπατινίμπης (βλέπε παράγραφο 4.4 - καρδιακή τοξικότητα). Τα στοιχεία αυτά βασίζονται στην έκθεση σε αυτό το συνδυασμό 149 ασθενών στην πιλοτική μελέτη.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχει αναφερθεί ότι έχουν αιτιολογική συσχέτιση με τη λαπατινίμπη μόνη της ή με συνδυασμό λαπατινίμπης και καπεσιταβίνης, τραστουζουμάμπη ή λετροζόλης.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ανάλογα με τη συχνότητά τους, χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας (βλέπε παράγραφο 4.3)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αϋπνία*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία [†]
Συχνές	Κεφαλαλγία*
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (βλέπε παράγραφο 4.2 – μείωση της δόσης – καρδιακά επεισόδια και παράγραφο 4.4)
Μη γνωστές	Κοιλιακές αρρυθμίες / κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο**
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Έξαψη [†]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	Έπισταξη [†] , βήχας [†] , δύσπνοια [†]
Όχι συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα
Μη γνωστές	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση**
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Διάρροια, που μπορεί να προκαλέσει αφυδάτωση (βλέπε παράγραφο 4.2 – καθυστέρηση της χορήγησης και μείωση της δόσης – άλλες τοξικότητες και παράγραφο 4.4), ναυτία, έμετος, δυσπεψία*, στοματίτιδα*, δυσκοιλιότητα*, κοιλιακό άλγος*
Συχνές	Δυσκοιλιότητα [†]
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Υπερχολερυθριναιμία, ηπατοτοξικότητα (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή) (βλέπε παράγραφο 4.2 - καθυστέρηση της χορήγησης και μείωση της δόσης - άλλες τοξικότητες), ξηροδερμία*†, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας*, αλωπεκία†, κνησμός†
Συχνές	Διαταραχές των ονύχων περιλαμβανομένης της παρονυχίας
Μη γνωστές	Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) **
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Πόνος στα άκρα*†, οσφυαλγία*†, αρθραλγία†
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Κόπωση, φλεγμονή βλεννογόνου*, εξασθένιση†

* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν όταν η λαπατινίμη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη.

† Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν όταν η λαπατινίμη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με λετροζόλη.

** Ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές και τη βιβλιογραφία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και επιμήκυνση του διαστήματος QT

Μειώσεις του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) έχουν αναφερθεί στο 1% περίπου των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμη και ήταν ασυμπτωματικές σε περισσότερες από το 70% των περιπτώσεων. Οι μειώσεις του LVEF υποχώρησαν ή βελτιώθηκαν σε πάνω από το 70% των περιστατικών, σε περίπου 60% αυτών μετά από διακοπή της θεραπείας με λαπατινίμη ενώ στο περίπου 40% των περιστατικών συνεχίστηκε η λαπατινίμη. Συμπτωματικές μειώσεις του LVEF παρατηρήθηκαν στο 0,3% περίπου των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με λαπατινίμη ή σε συνδυασμό με άλλους αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν δύσπνοια, καρδιακή ανεπάρκεια και αίσθημα παλμών. Συνολικά 58% αυτών των συμπτωματικών ασθενών επανήλθαν. Μειώσεις του LVEF αναφέρθηκαν στο 2,5% των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμη σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη, έναντι ποσοστού 1,0% σε μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη. Μειώσεις του LVEF αναφέρθηκαν στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμη σε συνδυασμό με λετροζόλη, έναντι ποσοστού 1,3% σε ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη και εικονικό φάρμακο. Μειώσεις του LVEF αναφέρθηκαν στο 6,7% των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη, συγκριτικά με 2,1% των ασθενών που έλαβαν μόνο λαπατινίμη.

Μία εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση, αύξηση του διορθωμένου διαστήματος QTc (μέγιστο μέσο ΔΔQTcF 8,75 ms, 90% CI 4,08, 13,42) παρατηρήθηκε σε μία ειδική μελέτη του QT σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διάρροια

Διάρροια εμφανίστηκε στο 65% περίπου των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμη σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη, στο 64% των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμη σε συνδυασμό με λετροζόλη και στο 62% των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη. Τα περισσότερα περιστατικά διάρροιας ήταν βαθμού 1 ή 2 και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με λαπατινίμη. Η διάρροια ανταποκρίνεται καλά στην προληπτική αγωγή (βλέπε παράγραφο 4.4). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί λίγα περιστατικά οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, δευτερευόντως της σοβαρής αφυδάτωσης λόγω διάρροιας.

Εξάνθημα

Εξάνθημα εμφανίστηκε στο 28% περίπου των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμπη σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη, στο 45% των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμπη σε συνδυασμό με λετροζόλη και στο 23% των ασθενών που έλαβαν λαπατινίμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη. Το εξάνθημα ήταν γενικά χαμηλού βαθμού και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με λαπατινίμπη. Συνιστάται στους συνταγογράφους γιατρούς να διεξάγουν έλεγχο του δέρματος πριν τη θεραπεία και σε τακτικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς που εμφανίζουν δερματικές αντιδράσεις θα πρέπει να ενθαρύνονται να αποφεύγουν την έκθεση σε ηλιακό φως και να χρησιμοποιούν αντηλιακά ευρέως φάσματος με Δείκτη Ηλιοπροστασίας (SPF) ≥ 30 . Εάν εμφανισθεί δερματική αντίδραση, πρέπει να γίνεται πλήρης σωματική εξέταση σε κάθε επίσκεψη μέχρι ένα μήνα μετά την επίλυση. Ασθενείς με εκτεταμένες ή ανθεκτικές δερματικές αντιδράσεις θα πρέπει να αναφέρονται σε δερματολόγο.

Ηπατοτοξικότητα

Ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας επαγόμενης από την λαπατινίμπη συσχετίστηκε με την μεταφορά του αλληλόμορφου HLA DQA1*02:01 και DRB1*07:01. (βλέπε παράγραφο 4.4)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την αναστολή της φωσφορύλιωσης των τυροσινών EGFR (ErbB1) ή/και HER2 (ErbB2). Η μέγιστη από του στόματος δόση της λαπατινίμπης που έχει χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές είναι 1800 mg άπαξ ημερησίως.

Ασυμπτωματικές και συμπτωματικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν Tyverb. Σε ασθενείς που έλαβαν έως 5000 mg λαπατινίμπης, τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν γνωστές καταστάσεις σχετιζόμενες με τη λαπατινίμπη (βλέπε παράγραφο 4.8) και σε ορισμένες περιπτώσεις έλκος του τριχωτού της κεφαλής και/ή φλεγμονή του βλεννογόνου. Σε μία περίπτωση ασθενούς που έλαβε 9000 mg Tyverb, παρατηρήθηκε επίσης φλεβοκομβική ταχυκαρδία (με αλλοίως φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα).

Η λαπατινίμπη δεν απεκκρίνεται σε σημαντικό βαθμό από τους νεφρούς και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Συνεπώς, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να αποτελέσει αποτελεσματική μέθοδο για την ενίσχυση της απέκκρισης της λαπατινίμπης.

Περαιτέρω χειρισμοί πρέπει να είναι όπως ενδείκνυται κλινικά ή όπως συστήνεται από τα εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων όπου είναι διαθέσιμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικός παράγων, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE07

Μηχανισμός δράσης

Η λαπατινίμπη, μια 4-ανιλινοκιναζολίνη, είναι ένας αναστολέας των ενδοκυτταρικών περιοχών κινάσης της τυροσίνης και των δύο EGFR (ErbB1) και HER2 (ErbB2) υποδοχέων (εκτιμώμενες τιμές K_i^{app} 3nM και 13nM αντίστοιχα) με βραδύ ρυθμό διαχωρισμού από αυτούς τους υποδοχείς (ημιζωή μεγαλύτερη ή ίση με 300 λεπτά). Η λαπατινίμπη αναστέλλει την κατευθυνόμενη από το ErbB ανάπτυξη των νεοπλασματικών κυττάρων *in vitro* και σε διάφορα μοντέλα ζώων.

Ο συνδυασμός λαπατινίμπης και τραστουζουμάμπης μπορεί να προσφέρει συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης καθώς και πιθανούς μη επικαλυπτόμενους μηχανισμούς αντίστασης. Οι επιδράσεις της λαπατινίμπης στην αναστολή της ανάπτυξης αξιολογήθηκαν σε ρυθμισμένες με τραστουζουμάμπη κυτταρικές σειρές. Η λαπατινίμπη διατήρησε σημαντική δραστηριότητα έναντι κυτταρικών σειρών καρκίνου του μαστού με ενίσχυση του HER2 που επιλέχθηκαν για μακροχρόνια ανάπτυξη σε μέσο που περιείχε τραστουζουμάμπη *in vitro* και ήταν συνεργική σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη σε αυτές τις κυτταρικές σειρές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Συνδυασμός θεραπείας Tyverb και καπεσιταβίνης

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Tyverb σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού με καλή κατάσταση λειτουργικότητας αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III. Οι ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για ένταξη παρουσίαζαν τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση του HER2 (ErbB2), ο οποίος παρουσίασε εξέλιξη μετά από προηγούμενη θεραπεία που περιλάμβανε ταξάνες, ανθρακυκλίνες και τραστουζουμάμπη. Το LVEF αξιολογήθηκε σε όλες τις ασθενείς (μέσω ηχοκαρδιογραφήματος [ΗΚΓ] ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία [MUGA]) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tyverb προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η αρχική τιμή του LVEF βρισκόταν εντός των φυσιολογικών ορίων των κέντρων. Στην κλινική μελέτη, το LVEF παρακολούθηθηκε ανά διαστήματα των οκτώ εβδομάδων περίπου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyverb, προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι δεν μειώθηκε κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο των κέντρων. Η πλειονότητα των περιπτώσεων μείωσης του LVEF (πάνω από 60% των περιστατικών) παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων εννέα εβδομάδων θεραπείας. Ωστόσο τα δεδομένα είναι περιορισμένα όσον αφορά τη μακροχρόνια έκθεση.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε Tyverb 1250 mg άπαξ ημερησίως (συνεχώς) συν καπεσιταβίνη (2000 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1-14 κάθε 21 ημέρες) είτε μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη (2500 mg/m²/ημέρα τις ημέρες 1-14 κάθε 21 ημέρες). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (TTP). Οι αξιολογήσεις έγιναν από τους ερευνητές της μελέτης και από ανεξάρτητη επιτροπή ανασκόπησης που δεν γνώριζε τι θεραπεία ελάμβανε η ασθενής. Η μελέτη διεκόπη βάσει των αποτελεσμάτων μιας προκαθορισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης που έδειξε βελτίωση του TTP για ασθενείς που έλαβαν Tyverb συν καπεσιταβίνη. Επιπρόσθετα 75 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη στον χρόνο που μεσολάβησε από τις ενδιάμεσες αναλύσεις και την ολοκλήρωση της εισαγωγής ασθενών. Η ανάλυση των δεδομένων κατά το τέλος της ένταξης από τους ερευνητές παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Δεδομένα για τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου από την μελέτη EGF100151 (Tyverb / καπεσιταβίνη)

	Αξιολόγηση ερευνητή	
	Tyverb (1250 mg/ημέρα)+ καπεσιταβίνη (2000 mg/m ² /ημέρα, ημέρες 1-14 q21 ημέρες) (N = 198)	Καπεσιταβίνη (2500 mg/m ² /ημέρα, ημέρες 1-14 q21 ημέρες) (N = 201)
Αριθμός συμβάντων TTP	121	126
Διάμεσο TTP, εβδομάδες	23,9	18,3
Αναλογία Κινδύνου	0,72	
(95% CI)	(0,56, 0,92)	
τιμή p	0,008	

Η ανεξάρτητη αξιολόγηση των στοιχείων επίσης κατέδειξε ότι το Tyverb όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη αύξησε σημαντικά τον χρόνο για την εξέλιξη της νόσου (Αναλογία Κινδύνου 0,57 [95% CI 0,43, 0,77] p=0,0001) έναντι της μονοθεραπείας με καπεσιταβίνη.

Τα αποτελέσματα μιας ενημερωμένης ανάλυσης του συνολικών δεδομένων επιβίωσης μέχρι 28 Σεπτεμβρίου 2007 παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Συνολικά δεδομένα επιβίωσης από τη μελέτη EGF100151 (Tyverb / καπεσιταβίνη)

	Tyverb (1250 mg/ημέρα)+ καπεσιταβίνη (2000 mg/m ² /ημέρα, ημέρες 1-14 q21 ημέρες) (N = 207)	Καπεσιταβίνη (2500 mg/m ² /ημέρα, ημέρες 1-14 q21 ημέρες) (N = 201)
	Αριθμός ατόμων που πέθαναν	148
Διάμεση συνολική επιβίωση, εβδομάδες	74,0	65,9
Αναλογία Κινδύνου	0,9	
(95% CI)	(0,71, 1,12)	
τιμή p	0,3	

Στο σκέλος συνδυασμού, καταγράφηκαν 4 (2%) περιπτώσεις εξέλιξης της νόσου στο κεντρικό νευρικό σύστημα έναντι 13 (6%) περιπτώσεων εξέλιξης στο σκέλος της μονοθεραπείας με καπεσιταβίνη.

Υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tyverb σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη σε σχέση με την τραστουζουμάμπη σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη. Μία τυχαιοποιημένη Φάσεως ΙΙΙ μελέτη (EGF111438) (N=540) συνέκρινε την επίδραση των δύο σχημάτων στην επίπτωση του ΚΝΣ ως μέρος της πρώτης υποτροπής σε γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που υπερεκφράζει το HER2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε Tyverb 1250 mg άπαξ ημερησίως (συνεχώς) συν καπεσιταβίνη (2000 mg/m²/ημέρα, τις ημέρες 1-14 κάθε 21 ημέρες), ή τραστουζουμάμπη (δόση εφόδου 8mg/kg ακολουθούμενη από 6mg/kg q3 εβδομαδιαίες εγχύσεις) συν καπεσιταβίνη (2500mg/m²/ημέρα, ημέρες 1-14, κάθε 21 ημέρες). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ως προς προηγούμενη θεραπεία με τραστουζουμάμπη και τον αριθμό προηγούμενων θεραπειών για τη μεταστατική νόσο. Η μελέτη διεκόπη καθώς η ενδιάμεση ανάλυση (N=475) έδειξε χαμηλή συχνότητα εκδηλώσεων από το ΚΝΣ και ανώτερη αποτελεσματικότητα του σκέλους τραστουζουμάμπης συν καπεσιταβίνη όσον αφορά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη και τη συνολική επιβίωση (βλέπε αποτελέσματα της τελικής ανάλυσης στον Πίνακα 3).

Στο σκέλος του Tyverb συν καπεσιταβίνη, 8 ασθενείς (3,2%) παρουσίασαν το ΚΝΣ ως μέρος της πρώτης υποτροπής, συγκριτικά με 12 ασθενείς (4,8%) στο σκέλος της τραστουζουμάμπης συν καπεσιταβίνη.

Επίδραση της λαπατινίμπης σε μετάσταση του ΚΝΣ

Η λαπατινίμπη σε όρους αντικειμενικών αποκρίσεων κατέδειξε μέτρια δραστηριότητα στην θεραπεία εγκατεστημένων μεταστάσεων του ΚΝΣ. Στην πρόληψη των μεταστάσεων του ΚΝΣ σε πλαίσιο μεταστατικού και πρώιμου καρκίνου του μαστού η παρατηρούμενη δραστηριότητα ήταν περιορισμένη.

Πίνακας 3 Ανάλυση της αξιολόγησης του ερευνητή σχετικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και τη συνολική επιβίωση

	Αξιολόγηση PFS από τον ερευνητή		Συνολική επιβίωση	
	Tyverb (1250 mg/ημέρα) + καπεσιταβίνη (2000 mg/m ² /ημέρα, ημέρες 1-14 q21 ημέρες)	Τραστουζουμάμπη (δόση εφόδου 8mg/kg ακολουθούμενη από 6mg/kg q3 εβδομαδιαίες εγχύσεις) + καπεσιταβίνη (2500 mg/m ² /ημέρα, ημέρες 1-14 q21 ημέρες)	Tyverb (1250 mg/ημέρα) + καπεσιταβίνη (2000 mg/m ² /ημέρα, ημέρες 1-14 q21 ημέρες)	Τραστουζουμάμπη (δόση εφόδου 8mg/kg ακολουθούμενη από 6mg/kg q3 εβδομαδιαίες εγχύσεις) + καπεσιταβίνη (2500 mg/m ² /ημέρα, ημέρες 1-14 q21 ημέρες)
Πληθυσμός ITT				
N	271	269	271	269
Αριθμός (%) με εκδήλωση ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Εκτίμηση Kaplan-Meier, μήνες^a				
Διάμεση (95% CI)	6,6 (5,7, 8,1)	8,0 (6,1, 8,9)	22,7 (19,5, -)	27,3 (23,7, -)
Στρωματοποιημένη Αναλογία κινδύνου^b				
HR (95% CI)	1,30 (1,04, 1,64)		1,34 (0,95, 1,90)	
τιμή p	0,021		0,095	

Άτομα που είχαν προηγουμένως λάβει τραστοζουμάμπη*				
N	167	159	167	159
Αριθμός (%) με εκδήλωση ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Διάμεση (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)	
Άτομα που δεν είχαν προηγουμένως λάβει τραστοζουμάμπη*				
N	104	110	104	110
Αριθμός (%) με εκδήλωση ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Διάμεση (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 = διάστημα εμπιστοσύνης α. η PFS ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη ημερομηνία εξέλιξης της νόσου ή θανάτου από κάθε αιτία, ή την ημερομηνία της αποκοπής. β Ακραία τιμή της αναλογίας κινδύνου, <1 δείχνει χαμηλό κίνδυνο για τον συνδυασμό Tyverb συν καπεσιταβίνη συγκριτικά με τραστοζουμάμπη συν καπεσιταβίνη. 1. σύμβαμα για τον προσδιορισμό του PFS είναι Εξέλιξη ή Θάνατος και σύμβαμα για τον προσδιορισμό OS είναι Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία. 2. NE=δεν επετεύχθει διάμεση. * Ανάλυση post hoc				

Συνδυασμός θεραπείας Tyverb και τραστοζουμάμπης

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της λαπατινίμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. Επιλέξιμοι ασθενείς ήταν γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού Σταδίου IV με ενίσχυση του ErbB2 γονιδίου (ή υπερέκφρασης της πρωτεΐνης) που είχαν εκτεθεί σε θεραπεία με ανθρακυκλίνες και ταξάνες. Επιπλέον, σύμφωνα με το πρωτόκολλο, οι ασθενείς έπρεπε να αναφερθούν από τους ερευνητές ως έχοντες σημειώσει πρόοδο της νόσου μετά από το πιο πρόσφατο σχήμα που περιείχε τραστοζουμάμπη στη μεταστατική φάση. Ο διάμεσος αριθμός των προτέρων σχημάτων που περιείχαν τραστοζουμάμπη ήταν τρία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε από του στόματος λαπατινίμπη 1000 mg άπαξ ημερησίως μαζί με τραστοζουμάμπη 4 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια (IV) δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 2 mg/kg ενδοφλεβίως εβδομαδιαία (N = 148), ή από του στόματος λαπατινίμπη 1500 mg άπαξ ημερησίως (N = 148). Οι ασθενείς που είχαν αντικειμενική πρόοδο της νόσου μετά την λήψη μονοθεραπείας με λαπατινίμπη τουλάχιστον 4 εβδομάδων ήταν επιλέξιμοι ώστε να μεταβούν στο ερευνητικό σκέλος με θεραπεία συνδυασμού. Από τους 148 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία, 77 (52%) των ασθενών επιλέχθηκαν τη στιγμή της εξέλιξης της νόσου να λάβουν θεραπεία συνδυασμού.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, με το ποσοστό ανταπόκρισης και την συνολική επιβίωση (OS) ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 51 ετών και το 13% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Ενενήντα τέσσερα τοις εκατό (94%) ήταν Καυκάσιοι. Οι περισσότεροι ασθενείς και στα δύο σκέλη της θεραπείας είχαν σπλαγγχική νόσο (215 [73%] ασθενών συνολικά). Επιπλέον, 150 [50%] των ασθενών ήταν αρνητικοί σε ορμονικούς υποδοχείς. Μια περίληψη των καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας και των δεδομένων συνολικής επιβίωσης παρέχεται στον Πίνακα 4. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των υποομάδων που βασίζονται σε προκαθορισμένους παράγοντες διαστρωμάτωσης (κατάσταση ορμονικών υποδοχέων) φαίνονται επίσης στον πίνακα 5.

Πίνακας 4 Δεδομένα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη και συνολικής επιβίωσης (Tyverb / τραστοζουμάμπη)

	Λαπατινίμπη συν τραστοζουμάμπη (N = 148)	Λαπατινίμπη μόνο (N = 148)
Διάμεση PFS¹, εβδομάδες (95% CI)	12,0 (8,1, 16,0)	8,1 (7,6, 9,0)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,73 (0,57, 0,93)	
τιμή P	0,008	
Ποσοστό ανταπόκρισης, % (95% CI)	10,3 (5,9, 16,4)	6,9 (3,4, 12,3)
Θανόντες	105	113
Μέση συνολική επιβίωση¹, μήνες (95% CI)	14,0 (11,9, 17,2)	9,5 (7,6, 12,0)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,74 (0,57, 0,97)	
τιμή P	0,026	

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη; CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

¹Εκτίμηση Kaplan-Meier

Πίνακας 5 Περίληψη δεδομένων επιβίωσης χωρίς εξέλιξη και συνολικής επιβίωσης σε Μελέτες ασθενών με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς

	Διάμεση Επιβίωση χωρίς εξέλιξη	Διάμεση Συνολική επιβίωση
Lap+Tras	15,4 εβδομάδες (8,4, 16,9)	17,2 μήνες (13,9, 19,2)
Lap	8,2 εβδομάδες (7,4, 9,3)	8,9 μήνες (6,7, 11,8)
HR (95% CI)	0,73 (0,52, 1,03)	0,62 (0,42, 0,90)

Συνδυασμός θεραπείας Tyverb και λετροζόλης

Το Tyverb μελετήθηκε σε συνδυασμό με λετροζόλη για τη θεραπεία του προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες θετικές σε ορμονικό υποδοχέα (θετικές σε υποδοχέα οιστρογόνου [ER] και / ή θετικές σε υποδοχέα προγεστερόνης [PgR]).

Η μελέτη Φάσης III (EGF30008) ήταν τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Η μελέτη περιέλαβε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την μεταστατική τους νόσο.

Στον πληθυσμό με υπερέκφραση του HER2, μόνο 2 ασθενείς περιελήφθησαν, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως τραστοζουμάμπη, 2 ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αναστόλεια αρωματάσης και περίπου οι μισοί είχαν λάβει ταμοξифαίνη.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λετροζόλη 2,5 mg άπαξ ημερησίως συν Tyverb 1500 mg άπαξ ημερησίως ή λετροζόλη με εικονικό φάρμακο. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με τις εστίες της νόσου και τον χρόνο από τη διακοπή της προηγούμενης επικουρικής αντιοιστρογονικής θεραπείας. Η κατάσταση του HER2 υποδοχέα υπολογίστηκε αναδρομικά με έλεγχο από κεντρικό εργαστήριο. Από όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία, 219 ασθενείς είχαν όγκους με υπερέκφραση του HER2 υποδοχέα και αυτός ήταν ο προκαθορισμένος αρχικός πληθυσμός για την ανάλυση της αποτελεσματικότητας. Υπήρχαν 952 ασθενείς με όγκους αρνητικούς στο HER2 και συνολικά 115 ασθενείς των οποίων η κατάσταση του όγκου ως προς το HER2 δεν ήταν επιβεβαιωμένη (δεν υπήρχαν δείγματα όγκου, δεν υπήρχαν αποτελέσματα προσδιορισμού, ή άλλος λόγος).

Σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση του HER2, η κατά τον ερευνητή διαπιστωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με την λετροζόλη συν Tyverb συγκριτικά με την λετροζόλη συν εικονικό φάρμακο. Στον πληθυσμό που ήταν αρνητικός στο HER2, δεν υπήρχε όφελος ως προς την PFS όταν η λετροζόλη συν Tyverb συγκρίθηκε με λετροζόλη συν εικονικό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 6).

Πίνακας 6 Δεδομένα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου από τη μελέτη EGF30008 (Tyverb / λετροζόλη)

	HER2 - Πληθυσμός με υπερέκφραση		HER2-αρνητικός πληθυσμός	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg/ημέρα + Λετροζόλη 2,5 mg/ημέρα	Λετροζόλη 2,5 mg/ημέρα + εικονικό φάρμακο	Tyverb 1500 mg/ημέρα + Λετροζόλη 2,5 mg/ημέρα	Λετροζόλη 2,5 mg/ημέρα + εικονικό φάρμακο
Διάμεση PFS, εβδομάδες (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)
Αναλογία κινδύνου	0,71 (0,53, 0,96)		0,90 (0,77, 1,05)	
Τιμή p	0,019		0,188	
Ποσοστό Αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Odds ratio	0,4 (0,2, 0,9)		0,9 (0,7, 1,3)	
Τιμή p	0,021		0,26	
Ποσοστό Κλινικού Οφέλους (CBR)	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Odds ratio	0,4 (0,2, 0,8)		1,0 (0,7, 1,2)	
Τιμή p	0,003		0,199	
CI= διάστημα εμπιστοσύνης Υπερέκφραση του HER = IHC 3+ και/ή FISHθετικό; HER2 αρνητικό = IHC 0, 1+ ή 2+ και/ή FISH αρνητικό Ποσοστό κλινικού οφέλους ορίστηκε ως πλήρης συν μερική ανταπόκριση συν σταθερή νόσος για ≥6 μήνες.				

Κατά το χρόνο της τελικής ανάλυσης της PFS (με ενδιάμεση παρακολούθηση διάρκειας 2,64 ετών), τα συνολικά δεδομένα επιβίωσης δεν ήταν ώριμα και δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων στο θετικό για HER2 πληθυσμό, γεγονός που δεν άλλαξε με πρόσθετη παρακολούθηση (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης >7,5 έτη, Πίνακας 7).

Πίνακας 7 Αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης (OS) από τη μελέτη EGF30008 (μόνο για το θετικό για HER2 πληθυσμό)

	Tyverb 1500 mg/ημέρα + Λετροζόλη 2,5 mg/ημέρα N = 111	Λετροζόλη 2,5 mg/ημέρα + εικονικό φάρμακο N = 108
Προγραμματισμένη εκ των προτέρων ανάλυση της OS (διεξήχθη κατά τη χρονική στιγμή της τελικής ανάλυσης της PFS, 03 Ιουνίου 2008)		
Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης (έτη)	2,64	2,64
Θάνατοι (%)	50 (45)	54 (50)
Αναλογία κινδύνου^α (95% CI), τιμή p^β	0,77 (0,52, 1,14), 0,185	
Τελική ανάλυση της OS (ανάλυση post-hoc, 07 Αυγούστου 2013)		
Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης (έτη)	7,78	7,55
Θάνατοι (%)	86 (77)	78 (72)
Αναλογία κινδύνου (95% CI), τιμή p	0,97 (0,07,1,33), 0,848	
Διάμεσες τιμές από ανάλυση Kaplan-Meier, τιμές HR και τιμές p από μοντέλα παλινδρόμησης Cox με προσαρμογή ως προς σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες.		
α. Εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου της θεραπείας, όπου <1 υποδεικνύει χαμηλότερο κίνδυνο με λετροζόλη 2,5 mg + λαπατινίμη 1500 mg σε σύγκριση με λετροζόλη 2,5 mg + εικονικό φάρμακο.		
β. Τιμή p από το μοντέλο παλινδρόμησης Cox, διαστρωματωμένο με βάση το σημείο της νόσου και προηγούμενη επικουρική θεραπεία κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση.		

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της λαπατινίμης στο διάστημα QT αξιολογήθηκε σε μία μονά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, απλής αλληλουχίας (εικονικό φάρμακο και ενεργή θεραπεία) διασταυρούμενη μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους (EGF114271) (n=58). Κατά τη διάρκεια της 4ήμερης περιόδου θεραπείας, χορηγήθηκαν τρεις δόσεις εικονικού φαρμάκου με διαφορά 12 ωρών το πρωί και το βράδυ της Ημέρας 1 και το πρωί της Ημέρας 2. Ακολούθησε χορήγηση τριών δόσεων λαπατινίμης 2000 mg με τον ίδιο τρόπο. Μετρήσεις που περιελάμβαναν ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ) και δείγματα φαρμακοκινητικής ελήφθησαν κατά την έναρξη και στα ίδια χρονικά σημεία της Ημέρας 2 και Ημέρας 4.

Στον αξιολογήσιμο πληθυσμό (n=37), το μέγιστο μέσο ΔΔQTcF (90% CI) το οποίο ήταν 8,75 ms (4,08, 13,42) παρατηρήθηκε 10 ώρες μετά την κατάποση της τρίτης δόσης λαπατινίμης 2000 mg. Το ΔΔQTcF υπερέβη το κατώφλιο των 5 ms και το ανώτερο όριο 90% CIs υπερέβη το κατώφλιο των 10 ms σε πολλαπλά χρονικά σημεία. Τα αποτελέσματα του πληθυσμού φαρμακοδυναμικής (n=52) ήταν σύμφωνα με εκείνα από τον αξιολογήσιμο πληθυσμό (το μέγιστο ΔΔQTcF (90% CI) των 7,91 ms (4,13, 11,68) παρατηρήθηκε 10 ώρες μετά την κατάποση της τρίτης δόσης λαπατινίμης 2000 mg).

Υπάρχει μία θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της λαπατινίμπης στο πλάσμα και του ΔΔQTcF. Η λαπατινίμπη παρήγαγε μέγιστη μέση συκέντρωση 3920 (3450-4460) ng/ml (γεωμετρικό μέσο /95%CI), υπερβαίνοντας το γεωμετρικό μέσο και τις τιμές CI 95% που παρατηρήθηκαν όταν ακολουθήθηκαν τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα. Μια επιπλέον αύξηση στην μέγιστη έκθεση στη λαπατινίμπη μπορεί να αναμένεται όταν η λαπατινίμπη λαμβάνεται επανειλημμένα με φαγητό (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2) ή ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4. Όταν η λαπατινίμπη λαμβάνεται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να αναμένεται ότι το διάστημα QTc θα παραταθεί κατά 16,1 ms (12,6-20,3 ms) όπως φάνηκε από πρόβλεψη βασισμένη σε μοντέλο (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της τροφής στην έκθεση σε λαπατινίμπη

Η βιοδιαθεσιμότητα και ως εκ τούτου οι συγκεντρώσεις λαπατινίμπης στο πλάσμα αυξάνονται με την τροφή, σε σχέση με το περιεχόμενο και τον χρόνο του γεύματος. Η χορήγηση λαπατινίμπης μία ώρα μετά από γεύμα έχει ως αποτέλεσμα περίπου 2-3 φορές υψηλότερη συστηματική έκθεση, συγκριτικά με τη χορήγηση μία ώρα πριν από γεύμα (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tyverb σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση της λαπατινίμπης είναι άγνωστη, αλλά είναι μη πλήρης και μεταβλητή (70% περίπου συντελεστής μεταβλητότητας στην AUC). Συγκεντρώσεις στον ορό εμφανίζονται μετά από διάμεση χρονική υστέρηση 0,25 ώρες (εύρος 0 έως 1,5 ώρες). Η μέγιστη συκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) της λαπατινίμπης επιτυγχάνεται 4 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση. Η ημερήσια χορήγηση 1250 mg οδηγεί σε γεωμετρικές μέσες τιμές (συντελεστής μεταβλητότητας) C_{max} σε σταθερή κατάσταση 2,43 (76%) μg/ml και τιμές AUC 36,2 (79%) μg*hr/ml.

Η συστηματική έκθεση στη λαπατινίμπη αυξάνεται όταν χορηγείται με τροφή. Οι τιμές AUC της λαπατινίμπης ήταν περίπου 3 και 4 φορές υψηλότερες (C_{max} περίπου 2,5 και 3 φορές υψηλότερη) όταν χορηγείται με γεύμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (5% λίπος [500 θερμίδες]) ή με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (50% λίπος [1.000 θερμίδες]), αντίστοιχα συγκριτικά με χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Η συστηματική έκθεση στη λαπατινίμπη επηρεάζεται επίσης από τον χρόνο της χορήγησης σε σχέση με τη λήψη της τροφής. Σχετικά με τη χορήγηση 1 ώρα πριν από ένα πρόγευμα με χαμηλά λιπαρά, οι μέσες τιμές AUC ήταν περίπου 2 και 3 φορές υψηλότερες όταν η λαπατινίμπη χορηγήθηκε 1 ώρα μετά από ένα γεύμα με χαμηλά ή υψηλά λιπαρά αντίστοιχα.

Κατανομή

Η λαπατινίμπη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (πάνω από 99%) στη λευκωματίνη και την α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η λαπατινίμπη είναι υπόστρωμα για τους μεταφορείς BCRP (ABCG1) και p-γλυκοπρωτεΐνη (ABCB1). Έχει επίσης καταδειχτεί ότι η λαπατινίμπη αναστέλλει *in vitro* αυτούς τους μεταφορείς εκροής, καθώς και τον μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP 1B1, σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις (οι τιμές IC₅₀ ήταν ίσες με 2,3 μg/ml). Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή τη φαρμακολογική δραστηριότητα άλλων αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων δεν είναι γνωστή.

Βιομετασχηματισμός

Η λαπατινίμπη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό, κυρίως από τα CYP3A4 και CYP3A5, με την ελάχιστη συμβολή των CYP2C19 και CYP2C8 σε πλήθος οξειδωμένων μεταβολιτών, κανένας από τους οποίους δεν αντιπροσωπεύει πάνω από το 14% της δόσης που ανιχνεύεται στα κόπρανα ή το 10% της συγκέντρωσης της λαπατινίμπης στο πλάσμα.

Η λαπατινίμπη αναστέλλει τα CYP3A (Ki 0,6 με 2,3 μg/ml) και CYP2C8 (0,3 μg/ml) *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Η λαπατινίμπη δεν αναστέλλει σημαντικά τα παρακάτω ένζυμα σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 ή ένζυμα UGT (*in vitro* οι τιμές IC₅₀ ήταν μεγαλύτερες ή ίσες με 6,9 μg/ml).

Αποβολή

Η ημίσεια ζωή της λαπατινίμπης όπως μετράται μετά από εφάπαξ δόσεις αυξάνεται με αύξηση της δόσης. Ωστόσο, η ημερήσια χορήγηση της λαπατινίμπης οδηγεί σε επίτευξη σταθερής κατάστασης μέσα σε 6 με 7 ημέρες, καταδεικνύοντας αποτελεσματική ημίσεια ζωή 24 ωρών. Η λαπατινίμπη απομακρύνεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από το CYP3A4/5. Η χολική απέκκριση μπορεί επίσης να συμβάλλει στην απομάκρυνση. Η κύρια οδός απέκκρισης της λαπατινίμπης και των μεταβολιτών της είναι στα κόπρανα. Η ανίχνευση αναλλοίωτης λαπατινίμπης στα κόπρανα ανέρχεται σε διάμεσο ποσοστό 27% (εύρος 3 με 67%) μιας δόσης από του στόματος. Λιγότερο από το 2% της χορηγούμενης από του στόματος δόσης (ως λαπατινίμπη και μεταβολίτες) απεκκρίνεται στα ούρα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της λαπατινίμπης δεν έχει μελετηθεί ξεχωριστά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της λαπατινίμπης εξετάστηκε σε ασθενείς με μέτρια (n = 8) ή σοβαρή (n = 4) ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογίες Child-Pugh 7-9, ή πάνω από 9 αντίστοιχα) και σε 8 υγιείς συμμετέχουσες της ομάδας ελέγχου. Η συστηματική έκθεση (AUC) στη λαπατινίμπη μετά από εφάπαξ δόση από του στόματος των 100 mg αυξήθηκε κατά 56% και 85% περίπου σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η λαπατινίμπη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η λαπατινίμπη μελετήθηκε σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις των 30, 60 και 120 mg/kg/ημέρα από του στόματος. Δεν καταγράφηκαν τερατογόνες επιδράσεις. Ωστόσο, εμφανίστηκαν ελάχιστες ανωμαλίες (αριστερή ομφαλική αρτηρία, αυχενική πλευρά και πρόωρη οστεοποίηση) σε αρουραίους σε δόση ≥ 60 mg/kg/ημέρα (4 φορές την αναμενόμενη κλινική έκθεση για τον άνθρωπο). Σε κουνέλια, η λαπατινίμπη συνδέθηκε με μητρική τοξικότητα στα 60 και 120 mg/kg/ημέρα (8% και 23% της αναμενόμενης κλινικής έκθεσης για τον άνθρωπο αντίστοιχα) και με αποβολές στα 120 mg/kg/ημέρα. Σε δόσεις ≥ 60 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκαν περιπτώσεις μειωμένου σωματικού βάρους του εμβρύου και ελάχιστες σκελετικές μεταβολές. Στη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, καταγράφηκε μείωση της επιβίωσης των νεογνών στο διάστημα από τη γέννηση μέχρι την ημέρα 21 σε δόσεις των 60 mg/kg/ημέρα ή υψηλότερες (5 φορές την αναμενόμενη κλινική έκθεση για τον άνθρωπο). Η υψηλότερη δόση μη παρατήρησης επίδρασης για τη συγκεκριμένη μελέτη ήταν τα 20 mg/kg/ημέρα.

Σε μελέτες καρκινογένεσης με λαπατινίμπη χορηγούμενη από το στόμα, σοβαροί μώλωπες στο δέρμα παρατηρήθηκαν στις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν και οι οποίες έδωσαν εκθέσεις με βάση το AUC έως 2 φορές σε ποντίκια και αρρηνες αρουραίους και έως 15 φορές σε θηλυκούς αρουραίους, συγκριτικά με ανθρώπους που έλαβαν 1250 mg λαπατινίμπης, άπαξ ημερησίως. Δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογένεσης σε ποντίκια. Σε αρουραίους, η συχνότητα εμφάνισης καλοήθους αιμαγγειώματος σε λεμφαδένες του μεσεντερίου, ήταν υψηλότερη σε ορισμένες ομάδες από ότι στην ομάδα ελέγχου. Υπήρχε επίσης αύξηση σε νεφρικά έμφρακτα και νέκρωση θηλών σε θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις 7 και 10 φορές συγκριτικά με ανθρώπους που ελάμβαναν 1250 mg λαπατινίμπης, άπαξ ημερησίως. Η συσχέτιση αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν έχει εξακριβωθεί.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη λειτουργία των γονάδων των αρσενικών ή των θηλυκών αρουραίων, στο ζευγάρισμα ή τη γονιμότητα σε δόσεις έως και 120 mg/kg/ημέρα (θηλυκά) και έως 180 mg/kg/ημέρα (αρσενικά) (8 και 3 φορές την αναμενόμενη κλινική έκθεση για τον άνθρωπο, αντίστοιχα). Η επίδραση στη γονιμότητα του ανθρώπου είναι άγνωστη.

Η λαπατινίμπη δεν επέδρασε στη δομή των χρωμοσωμάτων ή είχε μεταλλαξιογόνο δράση σε μια ομάδα αναλύσεων, περιλαμβανομένων της ανάλυσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κινεζικά χάμστερ, της δοκιμασίας Ames, της ανάλυσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και σε μια *in vivo* ανάλυση χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε μυελό των οστών αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη (K30)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπος Α)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (400)

Πολυσορβικό 80

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Συσκευασίες κυψέλης

2 χρόνια

Φιάλες

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Tyverb διατίθεται είτε σε συσκευασίες κυψέλης ή σε φιάλες.

Συσκευασίες κυψέλης

Δοσολογία συνδυασμού Tyverb /καπεσιταβίνη

Κάθε συσκευασία Tyverb περιέχει 70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε φύλλα από κυψέλες (πολυαμίδιο / αργίλιο / πολυβινυλοχλωρίδιο / αργίλιο) η κάθε μια από τις οποίες περιέχει 10 δισκία. Κάθε φύλλο είναι διάτρητο στη μέση ώστε να μπορούν να χωριστούν οι κυψέλες σε ημερήσια δόση 5 δισκίων.

Οι πολυσυσκευασίες περιέχουν 140 (2 κουτιά των 70) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Δοσολογία συνδυασμού Tyverb / αναστολέα αρωματάσης

Κάθε συσκευασία Tyverb περιέχει 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε φύλλα από κυψέλες (πολυαμίδιο αργίλιο πολυβινυλοχλωρίδιο / αργίλιο) η κάθε μια από τις οποίες περιέχει 12 δισκία. Κάθε φύλλο είναι διάτρητο στη μέση ώστε να μπορούν να χωριστούν οι κυψέλες σε ημερήσια δόση 6 δισκίων.

Φιάλες

Το Tyverb διατίθεται επίσης σε φιάλες πολυεθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με κλείσιμο ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 70, 84, 105 ή 140 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/440/001-007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Ιουνίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Φεβρουαρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΙ ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (14 ΗΜΕΡΩΝ, ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyverb 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λαπατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική λαπατινίμπη ditosylate, που ισοδυναμεί με 250 mg λαπατινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tyverb 250 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (28 ΗΜΕΡΩΝ, ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyverb 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λαπατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική λαπατινίμπη ditosylate, που ισοδυναμεί με 250 mg λαπατινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

140 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυσυσκευασία 140 (2 κουτιά των 70) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ
ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/440/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tyverb 250 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 14 ΗΜΕΡΩΝ, ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ
ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ 28 ΗΜΕΡΩΝ χωρίς blue box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyverb 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λαπατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική λαπατινίμπη ditosylate, που ισοδυναμεί με 250 mg λαπατινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μέρος της πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/440/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tyverb 250 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyverb 250 mg δισκία
λαπατινίμνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyverb 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λαπατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική λαπατινίμπη ditosylate, που
ισοδυναμεί με 250 mg λαπατινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
105 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
140 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ
ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tyverb 250 mg [μόνο στο εξωτερικό κουτι]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

[μόνο στο εξωτερικό κουτι]

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

[μόνο στο εξωτερικό κουτι]

PC:

SN:

NN:

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tyverb 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λαπατινίμνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tyverb και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tyverb
3. Πώς να πάρετε το Tyverb
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tyverb
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tyverb και ποια είναι η χρήση του

Το Tyverb χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου του μαστού (υπερέκφραση του HER2) που έχουν εξαπλωθεί πέρα του αρχικού όγκου ή σε άλλα όργανα (προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος του μαστού). Μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων ή να τα σκοτώσει.

Το Tyverb συνταγογραφείται για να λαμβάνεται σε συνδυασμό με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο.

Το Tyverb συνταγογραφείται σε **συνδυασμό με καπεσιταβίνη**, για ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία για προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Αυτή η προηγούμενη θεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του μαστού πρέπει να περιελάμβανε τραστουζουμάμνη.

Το Tyverb συνταγογραφείται σε **συνδυασμό με τραστουζουμάμνη**, για ασθενείς που έχουν μεταστατικό καρκίνο του μαστού αρνητικό σε ορμονικό υποδοχέα και έχουν προηγουμένως λάβει άλλη θεραπεία για προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Το Tyverb συνταγογραφείται σε **συνδυασμό με ένα αναστολέα αρωματάσης**, για ασθενείς με ορμονοευαίσθητο μεταστατικό καρκίνο του μαστού (καρκίνο του μαστού που είναι πιθανότερο να αναπτυχθεί παρουσία ορμονών), οι οποίοι επί του παρόντος δεν προορίζονταν για χημειοθεραπεία.

Πληροφορίες για αυτά τα φάρμακα περιγράφονται σε ξεχωριστά φύλλα οδηγιών για τον ασθενή. **Ζητήστε από το γιατρό σας** να σας δώσει πληροφορίες για αυτά τα φάρμακα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tyverb

Μην πάρετε το Tyverb

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λαπατινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Tyverb

Ο γιατρός σας θα σας κάνει κάποιες εξετάσεις για να ελέγξει αν η καρδιά σας λειτουργεί κανονικά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyverb.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αντιμετωπίζετε καρδιακά προβλήματα, προτού πάρετε το Tyverb.

Προτού πάρετε το Tyverb, ο γιατρός σας πρέπει να γνωρίζει ακόμα:

- εάν έχετε πνευμονοπάθεια
- εάν έχετε φλεγμονή στον πνεύμονα
- εάν αντιμετωπίζετε **προβλήματα με το συκώτι σας**
- εάν αντιμετωπίζετε **προβλήματα με τους νεφρούς σας**
- εάν έχετε διάρροια (βλέπε παράγραφο 4).

Ο γιατρός θα σας κάνει εξετάσεις για να ελέγξει αν το συκώτι σας λειτουργεί σωστά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyverb.

Ενημερώστε το γιατρό σας αν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για εσάς.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με το Tyverb. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος.

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Άλλα φάρμακα και Tyverb

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φυτικά φάρμακα και άλλα φάρμακα που αγοράσατε χωρίς συνταγή.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα κάποιο από τα φάρμακα που περιγράφονται παρακάτω. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Tyverb ή το Tyverb μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται κάποια φάρμακα από τις παρακάτω κατηγορίες:

- βότανο του Αγίου Ιωάννου – φυτικό παρασκεύασμα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **κατάθλιψης**
- ερυθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη, τελιθρομυκίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **λοιμώξεων**
- κυκλοσπορίνη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για την **καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος**, για παράδειγμα μετά από μεταμόσχευση οργάνου
- ριτοναβίρη, σακουιναβίρη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του **HIV**
- φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των **επιληπτικών κρίσεων**

- σιζαπρίδη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων προβλημάτων του **πεπτικού συστήματος**
- πιμοζίδη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων **προβλημάτων ψυχικής υγείας**
- κινιδίνη, διγοξίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων **καρδιακών προβλημάτων**
- ρεπαγλινίδη– φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του **διαβήτη**
- βεραπαμίλη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **υψηλής αρτηριακής πίεσης ή καρδιακών προβλημάτων** (στηθάγχης)
- νεφαδοζόνη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **κατάθλιψης**
- τοποτεκάνη, paclitaxel, ιρινοτεκάνη, docetaxel – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων **καρκίνου**
- ροσουβαστατίνη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **υψηλής χοληστερόλης**
- φάρμακα που μειώνουν τη **γαστρική οξύτητα** - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του **έλκους στομάχου ή της δυσπεψίας**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα κάποιο από αυτά τα φάρμακα.

Ο γιατρός σας θα εξετάσει τα φάρμακα που παίρνετε τη δεδομένη στιγμή για να βεβαιωθεί ότι δεν παίρνετε κάποιο φάρμακο που δεν μπορεί να ληφθεί μαζί με το Tyverb. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν διατίθεται κάποιο εναλλακτικό φάρμακο.

Tyverb με τροφές και ποτό

Μην πίνετε χυμό γκρέιπ φρουτ όσο παίρνετε το Tyverb. Μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης του φαρμάκου.

Κύηση και θηλασμός

Η επίδραση του Tyverb κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστή. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Tyverb εάν είστε έγκυος, εκτός και εάν σας το συστήσει συγκεκριμένα ο γιατρός σας.

- **Εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό σας.**
- **Να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος** όσο παίρνετε το Tyverb και τουλάχιστον για 5 ημέρες μετά την τελευταία δόση.
- **Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyverb, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Δεν είναι γνωστό εάν το Tyverb περνά στο μητρικό γάλα. Μην θηλάζετε όσο παίρνετε Tyverb και τουλάχιστον για 5 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

- **Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Για οποιαδήποτε απορία σας, **ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας** προτού πάρετε το Tyverb.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εσείς είστε υπεύθυνοι να αποφασίσετε εάν μπορείτε να οδηγήσετε κάποιο όχημα ή να εκτελέσετε άλλες εργασίες που απαιτούν αυξημένη συγκέντρωση. Λόγω των ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του Tyverb, μπορεί να επηρεαστεί η ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Αυτές οι επιδράσεις περιγράφονται στην παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

3. Πώς να πάρετε το Tyverb

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση Tyverb ανάλογα με τον τύπο καρκίνου του μαστού που αντιμετωπίζετε.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Tyverb σε **συνδυασμό με καπεσιταβίνη**, η συνήθης δόση είναι **5 δισκία Tyverb την ημέρα**, σαν μία δόση.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Tyverb σε **συνδυασμό με τραστουζουμάμπη**, η συνήθης δόση είναι **4 δισκία Tyverb την ημέρα**, σαν μία δόση.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Tyverb σε **συνδυασμό με ένα αναστολέα αρωματάσης**, η συνήθης δόση είναι **6 δισκία Tyverb την ημέρα**, σαν μία δόση.

Πάρτε τη δόση που σας χορηγήθηκε κάθε ημέρα για όσο διάστημα σας είπε ο γιατρός σας.

Ο γιατρός θα σας συμβουλέψει για τη δόση του άλλου αντικαρκινικού φαρμάκου και πως να το πάρετε.

Λαμβάνοντας τα δισκία σας

- **Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με νερό**, το ένα μετά το άλλο, την ίδια ώρα κάθε ημέρα.
- **Να παίρνετε το Tyverb τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τουλάχιστον μία ώρα μετά το φαγητό**— για παράδειγμα, μπορεί να παίρνετε το χάπι σας μία ώρα πριν το πρωινό.

Κατά τη διάρκεια λήψης του Tyverb

- Ανάλογα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζετε, ο γιατρός μπορεί να σας συστήσει να μειώσετε τη δόση σας ή να διακόψετε προσωρινά την αγωγή.
- Ο γιατρός σας θα κάνει επίσης εξετάσεις για να ελέγξει την καρδιακή και ηπατική λειτουργία σας πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με Tyverb.

Εάν πάρετε υπερβολική δόση Tyverb

Επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό ή φαρμακοποιό. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tyverb

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε απλώς την επόμενη δόση την προγραμματισμένη ώρα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση είναι σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα και μπορεί να αναπτυχθεί ταχέως.

Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δερματικό εξάνθημα (περιλαμβανομένου του κνησιμώδους, με φουσκάλες εξανθήματος)
- ασυνήθιστο συριγμό, ή δυσκολία στην αναπνοή
- οίδημα στα βλέφαρα, στα χείλη ή στη γλώσσα
- πόνος στους μύες ή στις αρθρώσεις
- κατέρρευση ή προσωρινή απώλεια συνείδησης.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Μην πάρετε άλλα δισκία.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια (που μπορεί να σας προκαλέσει αφυδάτωση και να οδηγήσει σε πιο σοβαρές επιπλοκές)
Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως με τα πρώτα σημεία διάρροιας (μαλακά κόπρανα), καθώς είναι σημαντικό αυτό να αντιμετωπισθεί αμέσως. Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως, εάν η διάρροια επιδεινωθεί. Υπάρχουν περισσότερες συμβουλές για τη μείωση του κινδύνου διάρροιας στο τέλος της παραγράφου 4.
- εξάνθημα, ξηροδερμία, φαγούρα
Ενημερώστε το γιατρό σας εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα. Υπάρχουν περισσότερες συμβουλές για τη μείωση του κινδύνου δερματικού εξανθήματος στο τέλος της παραγράφου 4.

Άλλες πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- απώλεια όρεξης
- τάση προς εμετό (ναυτία)
- εμετός
- κόπωση, αίσθημα αδυναμίας
- δυσπεψία
- δυσκοιλιότητα
- πόνος/ έλκη στη στοματική κοιλότητα
- στομαχικός πόνος
- προβλήματα ύπνου
- πόνος στην πλάτη
- πόνος στα χέρια και τα πόδια
- πόνος στις αρθρώσεις ή στη μέση
- μια δερματική αντίδραση στις παλάμες ή τις πατούσες (που περιλαμβάνει μούδιασμα, αιμωδία, πόνο, πρήξιμο ή κοκκίνισμα)
- βήχας, δυσκολία στην αναπνοή
- πονοκέφαλος
- αιμορραγία της μύτης
- έξαψη
- ασυνήθιστη απώλεια ή αραίωση μαλλιών

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή ή ενοχλητική.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- επίδραση στο τρόπο λειτουργίας της καρδιάς σας
Στις περισσότερες περιπτώσεις, η επίδραση στην καρδιά σας δεν θα έχει κανένα σύμπτωμα. Εάν εμφανίσετε συμπτώματα σχετιζόμενα με αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, αυτά είναι πιθανό να περιλαμβάνουν ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό και δυσκολία στην αναπνοή.
- ηπατικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν φαγούρα, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος), ή σκουρόχρωμα ούρα ή πόνο ή δυσφορία στην πάνω δεξιά περιοχή του στομάχου.
- διαταραχές των ονύχων – όπως νέα λοίμωξη και οίδημα της απονεκρωμένης επιδερμίδας

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή ή ενοχλητική.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή των πνευμόνων λόγω της θεραπείας, που μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια ή βήχα
Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Άλλες όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

- αποτελέσματα στις αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν μεταβολές στην ηπατική σας λειτουργία (συνήθως είναι ελαφριάς βαρύτητας και προσωρινές)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (βλέπε στην αρχή της παραγράφου 4)

Η συχνότητα μερικών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- καρδιακή αρρυθμία (μεταβολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς)
- σοβαρή δερματική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει: εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος, φλύκταινες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, απολέπιση δέρματος, πυρετό ή οποιοδήποτε συνδυασμό αυτών
- πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (αυξημένη πίεση αίματος στις αρτηρίες (αιμοφόρα αγγεία) των πνευμόνων)

Εάν εμφανίσετε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Μειώνοντας τον κίνδυνο διάρροιας και δερματικού εξανθήματος

Το Tyverb μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια

Εάν πάθετε διάρροια κατά τη διάρκεια λήψης του Tyverb:

- πείτε πολλά υγρά (8 έως 10 ποτήρια την ημέρα), όπως νερό, ενεργειακά ποτά ή άλλα καθαρά υγρά
- τρώτε φαγητό με χαμηλά λιπαρά και υψηλή πρωτεΐνη αντί για λιπαρά ή πικάντικα φαγητά
- τρώτε μαγειρευμένα λαχανικά αντί ωμών λαχανικών και αφαιρέστε το φλοιό από τα φρούτα πριν τα φάτε
- αποφύγετε το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα (περιλαμβανομένων των παγωτών)
- αποφύγετε τα φυτικά συμπληρώματα (ορισμένα μπορεί να προκαλέσουν διάρροια).

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν συνεχίζεται η διάρροια σας.

Το Tyverb μπορεί να προκαλέσει δερματικό εξάνθημα

Ο γιατρός θα ελέγξει το δέρμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Για την προστασία του ευαίσθητου δέρματος:

- πλένεστε με καθαριστικό που δεν περιέχει σαπούνι
- χρησιμοποιείτε υποαλλεργικά καλλυντικά χωρίς άρωμα
- χρησιμοποιείτε αντηλιακό (Δείκτης Ηλιοπροστασίας 30 ή μεγαλύτερος).

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tyverb

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη ή στη φιάλη και στο κουτί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tyverb

- Η δραστική ουσία του Tyverb είναι η λαπατινίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική λαπατινίμη diltosylate, που ισοδυναμεί με 250 mg λαπατινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη (K30), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου (Τύπος Α), στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (400), πολυσорβικό 80, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), και κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Tyverb και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Tyverb είναι ωοειδή, αμφίκυρτα, κίτρινα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με τυπωμένο το «GS XJG» στη μια πλευρά.

Το Tyverb διατίθεται είτε σε συσκευασίες κυψέλης ή σε φιάλες.

Συσκευασίες κυψέλης

Κάθε συσκευασία Tyverb περιέχει 70 ή 84 δισκία σε κυψέλες από φύλλο αλουμινίου, η κάθε μια από τις οποίες περιέχει 10 ή 12 δισκία. Κάθε φύλλο είναι διάτρητο στη μέση και μπορεί να χωριστεί σε δύο κυψέλες των 5 ή 6 δισκίων η κάθε μία, ανάλογα με τη συσκευασία.

Το Tyverb διατίθεται επίσης σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 140 δισκία σε 2 συσκευασίες, η κάθε μια από τις οποίες περιέχει 70 δισκία.

Φιάλες

Το Tyverb διατίθεται επίσης σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 70, 84, 105 ή 140 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Τел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Τel: +420 225 775 111

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Τel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Τel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Τel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Τel: +43 1 86 6570

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

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu>.