

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Tyverb 250 mg potahované tablety

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lapatinibum 250 mg (ve formě lapatinibi ditosilas monohydricus).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta).

Oválné, bikonvexní, žluté potahované tablety na jedné straně s vyraženým nápisem „GS XJG“.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Tyverb je indikován k léčbě dospělých pacientů s karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (ErbB2):

- V kombinaci s kapecitabinem k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím onemocněním, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění (viz bod 5.1).
- V kombinaci s trastuzumabem k léčbě pacientů s metastazujícím onemocněním s negativním testem na hormonálními receptory, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě (léčbách) trastuzumabem v kombinaci s chemoterapií (viz bod 5.1).
- V kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě žen po menopauze s metastazujícím onemocněním s pozitivním testem na hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii. Pacientky zařazené do registrační studie nebyly dříve léčeny trastuzumabem nebo inhibítorem aromatázy (viz body 4.4 a 5.1). K dispozici nejsou u této populace pacientek žádné údaje týkající se porovnání účinnosti této kombinace s kombinací trastuzumabu s inhibítorem aromatázy.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba přípravkem Tyverb může být zahájena pouze lékařem, který má zkušenosti s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

Nádory se zvýšenou expresí HER2 (ErbB2) jsou definovány jako nádory s IHC3+ nebo s IHC2+ a genovou amplifikací nebo se samotnou genovou amplifikací. Přítomnost zvýšené exprese HER2 musí být stanovena za použití přesné a validované metody.

## Dávkování

### Dávkování kombinace Tyverb/kapecitabin

Doporučená dávka přípravku Tyverb je 1250 mg (tj. 5 tablet) užívaných jedenkrát denně kontinuálně.

Doporučená dávka kapecitabinu je 2000 mg/m<sup>2</sup>/den užívaných ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1 – 14 v průběhu 21denního cyklu (viz bod 5.1). Kapecitabin se užívá s jídlem nebo během 30 minut po jídle. Prostudujte si, prosím, podrobné informace o předepisování kapecitabinu.

### Dávkování kombinace Tyverb/trastuzumab

Doporučená dávka přípravku Tyverb je 1000 mg (tj. 4 tablety) užívaných jedenkrát denně kontinuálně.

Doporučená dávka trastuzumabu je úvodní nasycovací dávka 4 mg/kg podaná intravenózně, po ní následují dávky 2 mg/kg podávané intravenózně jednou týdně (viz bod 5.1). Prostudujte si, prosím, podrobné informace o předepisování trastuzumabu.

### Dávkování kombinace Tyverb/inhibitor aromatázy

Doporučená dávka přípravku Tyverb je 1500 mg (tj. 6 tablet) užívaných jedenkrát denně kontinuálně.

Prostudujte si, prosím, podrobné informace o předepisování příslušného inhibitoru aromatázy pro informace o dávkování.

### Odložení a snížení dávky

#### *Srdeční příhody*

Léčba přípravkem Tyverb se má přerušit u pacientů s příznaky spojenými se sníženou ejekční frakcí levé srdeční komory (LVEF), které odpovídají 3. nebo vyššímu stupni podle obecných terminologických kritérií "National Cancer Institute" definujících nežádoucí účinky (NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), nebo u pacientů, jejichž hodnoty LVEF klesly pod stanovený nejnižší limit normálních hodnot (viz bod 4.4). Léčba přípravkem Tyverb může být znovu zahájena sníženou dávkou (750 mg/den, pokud je podáván s trastuzumabem, 1000 mg/den, pokud je podáván s kapecitabinem, nebo dávkou 1250 mg denně, pokud je podáván s inhibítorem aromatázy). Léčbu je možné zahájit po uplynutí nejméně 2 týdnů, a jestliže se hodnoty LVEF vrátily k normálu a pacient je asymptomatický.

#### *Intersticiální plicní nemoc/pneumonitida*

Léčba přípravkem Tyverb se má přerušit u pacientů, u kterých dojde k rozvoji plicních příznaků 3. nebo vyššího stupně dle NCI CTCAE (viz bod 4.4).

#### *Průjem*

Léčba přípravkem Tyverb se má přerušit u pacientů s průjmem stupně 3 NCI CTCAE nebo stupně 1 nebo 2 s komplikacemi (středně závažné až závažné křeče v břiše, nauzea nebo zvracení závažnější nebo odpovídající stupni 2 NCI CTCAE, zhoršení celkového stavu, horečka, sepse, neutropenie, zjevné krvácení nebo dehydratace) (viz body 4.4 a 4.8). Léčba může být znovu zahájena nižší dávkou přípravku Tyverb (sníženou z 1000 mg/den na 750 mg/den, z 1250 mg/den na 1000 mg/den nebo z 1500 mg/den na 1250 mg/den), až se průjem zlepší na stupeň 1 nebo nižší. Léčba přípravkem Tyverb má být trvale ukončena u pacientů s průjmem stupně 4 NCI CTCAE.

### *Další toxicita*

Ukončení nebo přerušení léčby přípravkem Tyverb se má zvážit u pacientů s příznaky toxicity 2. nebo vyššího stupně podle obecných terminologických kritérií "National Cancer Institute" definujících nežádoucí účinky (NCI CTCAE). Při zmírnění příznaků toxicity na 1. nebo nižší stupeň může být podávání znovu zahájeno dávkou 1000 mg/den, pokud je přípravek Tyverb podáván s trastuzumabem, dávkou 1250 mg/den, pokud je podáván s kapecitabinem, nebo dávkou 1500 mg/den, pokud je podáván s inhibítorem aromatázy. Pokud se toxicita opět objeví, zahájí se léčba přípravkem Tyverb znovu, a to nižší dávkou (750 mg/den, pokud je přípravek Tyverb podáván s trastuzumabem, 1000 mg/den, pokud je podáván v kombinaci s kapecitabinem, nebo dávkou 1250 mg/den, pokud je podáván s inhibítorem aromatázy).

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se doporučuje zvýšená opatrnost, neboť u těchto pacientů nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Tyverb (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Léčba přípravkem Tyverb má být ukončena, pokud dojde k závažným změnám jaterních funkcí, a u těchto pacientů léčba nemá být znovu zahajována (viz bod 4.4).

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater má být Tyverb podáván se zvýšenou opatrností, vzhledem ke zvýšené expozici léčivému přípravku. U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici pouze omezené údaje, a proto není možno u těchto pacientů uvést doporučení pro úpravu dávky (viz bod 5.2).

### Starší pacienti

U pacientů starších než 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání kombinace Tyverb/kapecitabin a Tyverb/trastuzumab.

V klinické studii fáze 3, týkající se podávání přípravku Tyverb v kombinaci s letrozolem, bylo z celkového počtu pacientů trpících metastazující rakovinou prsu s pozitivním testem na hormonální receptory (populace ITT, n = 642) 44 % pacientů ve věku 65 let nebo starších. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti kombinace přípravku Tyverb s letrozolem u těchto pacientů ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tyverb u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Přípravek Tyverb je určen k perorálnímu podání.

Denní dávka přípravku Tyverb se nemá dělit. Přípravek Tyverb se má užívat buď nejméně jednu hodinu před, nebo nejméně jednu hodinu po jídle. Aby se zamezilo variabilitě u konkrétního pacienta, má být podávání přípravku Tyverb standardizováno vzhledem k jídlu, například se má užívat vždy jednu hodinu před jídlem (viz body 4.5 a 5.2 pro informace týkající se absorpce).

Vynechané dávky nemají být nahrazovány a dávkování má pokračovat další plánovanou denní dávkou (viz bod 4.9).

Odpovídající údaje týkající se dávkování, včetně jakéhokoli snížení dávky, kontraindikací a dalších bezpečnostních informací současně podávaných léčivých přípravků, je zapotřebí vyhledat v Souhrnu údajů o přípravku příslušného přípravku.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Získaná data ukázala, že přípravek Tyverb v kombinaci s chemoterapií je méně účinný než trastuzumab v kombinaci s chemoterapií.

## Kardiotoxicita

Při léčbě lapatinibem byly hlášeny případy snížené ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF) (viz bod 4.8). Lapatinib nebyl hodnocen u pacientů se symptomatickým srdečním selháním. Pokud má být Tyverb podáván pacientům za podmínek, které mohou negativně ovlivňovat funkci levé srdeční komory (včetně současné léčby potenciálně kardiotoxickými léčivými přípravky), je třeba zvýšené opatrnosti. Před zahájením léčby přípravkem Tyverb je třeba zhodnotit srdeční funkce včetně LVEF a ujistit se, že je LVEF pacienta před léčbou v rozmezí stanovených normálních hodnot. V průběhu léčby přípravkem Tyverb je třeba průběžně hodnotit LVEF, aby se zajistilo, že LVEF neklesne na nepřijatelnou hodnotu (viz bod 4.2). V některých případech může být pokles LVEF závažný a může vést ke vzniku srdečního selhání. Byla hlášena i úmrtí pacientů, příčinná souvislost mezi smrtí pacientů a podávanou léčbou přípravkem Tyverb je nejistá. Ve studiích prováděných v rámci programu klinického vývoje lapatinibu byly u přibližně 1 % pacientů hlášeny srdeční příhody včetně snížení LVEF. Symptomatické snížení LVEF bylo hlášeno u přibližně 0,3 % pacientů, kteří užívali lapatinib. Když však byl v pilotní studii lapatinib podáván v kombinaci s trastuzumabem při léčbě metastazujícího onemocnění, byla incidence srdečních příhod včetně snížení LVEF vyšší (7 %) proti skupině se samotným lapatinibem (2 %). Srdeční příhody pozorované v této studii byly srovnatelné co do povahy i závažnosti s těmi, které byly již dříve pozorovány u lapatinibu.

Prodloužení QTc intervalu závislé na koncentraci bylo prokázáno ve specializované placebem kontrolované zkřížené studii u subjektů s pokročilými solidními nádory.

Opatrnosti je zapotřebí, pokud je Tyverb podáván pacientům s přítomností stavů, které mohou mít za následek prodloužení intervalu QTc (k těmto stavům patří např. hypokalémie, hypomagnezémie a syndrom vrozeného prodloužení intervalu QT), při současném podávání léčivých přípravků, o nichž je známo, že způsobují prodloužení intervalu QT nebo při stavech, při kterých se zvyšuje expozice lapatinibu, jako je souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4. Hypokalémie nebo hypomagnezémie má být před léčbou přípravkem Tyverb odpovídajícím způsobem korigována. Před zahájením a jeden až dva týdny po zahájení léčby přípravkem Tyverb má být provedeno vyšetření EKG včetně změření délky intervalu QT. Vyšetření EKG má být také zváženo, pokud je to klinicky indikováno, např. po zahájení souběžné léčby, která může ovlivňovat interval QT nebo interagovat s lapatinibem.

## Intersticiální plicní nemoc a pneumonitida

Při léčbě lapatinibem byly hlášeny případy plicní toxicity zahrnující intersticiální plicní nemoc a pneumonitidu (viz bod 4.8). Pacienty je třeba sledovat s ohledem na možný rozvoj příznaků plicní toxicity (dyspnoe, kašel, horečka) a léčba má být přerušena u pacientů, u kterých se objeví symptomy stupně 3 nebo vyššího dle kritérií NCI CTCAE. Pulmonální toxicita může být závažná a může vést ke vzniku respiračního selhání. Byla hlášena i úmrtí pacientů, příčinná souvislost mezi smrtí pacientů a podávanou léčbou přípravkem Tyverb je nejistá.

## Hepatotoxicita

Při užívání přípravku Tyverb se objevila hepatotoxicita, která může být ve vzácných případech fatální. Hepatotoxicita se může vyskytnout po dnech až několika měsících od zahájení léčby. Na začátku léčby mají být pacienti informováni o riziku hepatotoxicity. Jaterní funkce (transaminázy, bilirubin a alkalická fosfatáza) mají být zhodnoceny před zahájením léčby a dále jednou měsíčně nebo podle potřeby na základě klinických příznaků. Podávání přípravku Tyverb je třeba přerušit, pokud dojde k závažným změnám jaterních funkcí, a u těchto pacientů léčba nemá být znovu zahajována. U pacientů, kteří jsou nositeli HLA alely DQA1\*02:01 a DRB1\*07:01, je vyšší riziko hepatotoxicity spojené s přípravkem Tyverb. Ve velké randomizované klinické studii s přípravkem Tyverb v monoterapii (n = 1194) byla celková kumulativní četnost výskytu závažného poškození jater (ALT > 5násobek horního limitu normálních hodnot, NCI CTCAE stupně 3) v 1. roce léčby 2,8 %. Kumulativní četnost u pacientů, kteří jsou nositeli alel DQA1\*02:01 a DRB1\*07:01, byla 10,3 % a u pacientů, kteří nejsou nositeli těchto alel, byla kumulativní četnost 0,5 %. Výskyt rizikových HLA alel je rozšířený (15 až 25 %) v bělošské, asijské, africké a hispánské populaci, ale méně rozšířený (1 %) v japonské populaci.

Opatrnost je nezbytná při podávání přípravku Tyverb pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater a pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

## Průjem

Při léčbě přípravkem Tyverb byl hlášen průjem, včetně průjmu závažného (viz bod 4.8). Průjem může být potenciálně život ohrožující, pokud je provázen dehydratací, renální insuficiencí, neutropenií a/nebo elektrolytovou nerovnováhou, byly hlášeny fatální případy. Obecně se průjem objevuje na začátku léčby přípravkem Tyverb, přičemž téměř u poloviny pacientů, u kterých se průjem vyskytl, se poprvé objevil během prvních 6 dní. Obvykle trvá 4 - 5 dní. Průjem vyvolaný přípravkem Tyverb je většinou nižšího stupně, závažný průjem, stupně 3 NCI CTCAE se vyskytuje u < 10 % pacientů a stupně 4 u < 1 % pacientů. Na začátku léčby se má zjistit a zaznamenat, jakou má pacient činnost střev a zda jsou u něj přítomny symptomy jako horečka, křečovitá bolest v břiše, nauzea, zvracení, závratě a žízeň, aby se mohly během léčby hodnotit případné změny zdravotního stavu pacienta a identifikovat pacienti se zvýšeným rizikem vzniku průjmového onemocnění. Pacienti by měli být poučeni, že mají lékaře neprodleně informovat o střevních potížích nebo o změnách ve frekvenci stolice, pokud se u nich objeví. U potenciálně závažných případů průjmu má být zváženo stanovení počtu neutrofilů a tělesné teploty. Důležitá je proaktivní léčba průjmu pomocí antidiaroidik. V případech závažného průjmu může být nezbytné podání elektrolytů a tekutin perorálně nebo intravenózně, užívání antibiotik jako jsou fluorochinolony (zejména pokud průjem přetrvává více než 24 hodin, je doprovázen horečkou nebo neutropenií stupně 3 nebo 4) a přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Tyverb (viz bod 4.2 – odložení nebo snížení dávky – průjem).

## Závažné kožní reakce

Při léčbě přípravkem Tyverb byly hlášeny závažné kožní reakce. V případě podezření na erythema multiforme nebo život ohrožující reakce, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (např. progresivní kožní vyrážka často s puchýři nebo kožní léze), ukončete léčbu přípravkem Tyverb.

## Současné podávání s inhibitory nebo induktory CYP3A4

Přípravek se nemá podávat současně s induktory CYP3A4 vzhledem k riziku snížené expozice lapatinibu (viz bod 4.5).

Přípravek se nemá též podávat současně se silnými inhibitory CYP3A4 vzhledem k riziku zvýšené expozice lapatinibu (viz bod 4.5).

Během léčby přípravkem Tyverb se nemá konzumovat grapefruitová šťáva (viz bod 4.5).

Současnému užívání přípravku Tyverb s perorálně podávanými léčivými přípravky s úzkým terapeutickým oknem, které jsou substrátem CYP3A4 a/nebo CYP2C8, je vhodné se vyhnout (viz bod 4.5).

Přípravek se nemá podávat současně s látkami zvyšujícími pH žaludku, protože v tomto případě může být snížena rozpustnost a absorpce lapatinibu (viz bod 4.5).

### Přípravek Tyverb obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinky jiných léčivých přípravků na lapatinib

Lapatinib je metabolizován zejména pomocí CYP3A (viz bod 5.2).

U zdravých dobrovolníků užívajících ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů, byla systémová expozice lapatinibu (100 mg denně) zvýšena přibližně 3,6násobně a eliminační poločas byl prodloužen 1,7násobně. Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Tyverb se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, sachinavir, telitromycin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon). S opatrností může být Tyverb podáván současně se středně silně působícími inhibitory CYP3A4 za pečlivého sledování možných nežádoucích účinků.

U zdravých dobrovolníků užívajících karbamazepin, induktor CYP3A4, v dávce 100 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů a v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu 17 dnů, byla systémová expozice lapatinibu snížena přibližně na 72 %. Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Tyverb se známými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin nebo Hypericum perforatum [třezalka tečkovaná]).

Lapatinib je substrátem pro transportní proteiny Pgp a BCRP. Inhibitory (ketokonazol, itrakonazol, chinidin, verapamil, cyklosporin a erytromycin) a induktory (rifampicin a třezalka tečkovaná) těchto proteinů mohou ovlivňovat expozici a/nebo distribuci lapatinibu (viz bod 5.2).

Rozpustnost lapatinibu je závislá na pH. Přípravek se nemá podávat současně s látkami zvyšujícími pH žaludku, protože v tomto případě může být snížena rozpustnost a absorpce lapatinibu. Předchozí léčba inhibitorem protonové pumpy (esomeprazolem) snížila expozici lapatinibu průměrně o 27 % (rozsah: 6 % až 49 %). Tento účinek klesá se stoupajícím věkem přibližně od 40 do 60 let.

## Účinky lapatinibu na další léčivé přípravky

V klinicky relevantních koncentracích inhibuje lapatinib *in vitro* CYP3A4. Současné podání přípravku Tyverb s perorálně podaným midazolamem mělo za následek cca 45 % nárůst AUC pro midazolam. Žádné klinicky významné zvětšení AUC nebylo zaznamenáno, pokud byl midazolam podán intravenózně. Současnému užívání přípravku Tyverb s perorálně podávanými léčivými přípravky s úzkým terapeutickým oknem, které jsou substrátem CYP3A4 (např. cisaprid, pimozid a chinidin), je vhodné se vyhnout (viz body 4.4 a 5.2).

V klinicky relevantních koncentracích inhibuje lapatinib *in vitro* cytochrom CYP2C8. Současnému užívání přípravku Tyverb s perorálně podávanými léčivými přípravky s úzkým terapeutickým oknem, které jsou substrátem CYP2C8 (např. repaglinid), je vhodné se vyhnout (viz body 4.4 a 5.2).

Současné podávání lapatinibu s intravenózní infuzí paklitaxelu zvýšilo AUC paklitaxelu o 23 % v důsledku inhibice cytochromu CYP2C8 a/nebo Pgp lapatinibem. V klinických studiích bylo v případě léčby touto kombinací léčiv pozorováno zvýšení incidence a závažnosti průjmů a neutropenie. V případě podávání lapatinibu současně s paklitaxelem se doporučuje dbát opatrnosti.

Současné podávání lapatinibu s intravenózní infuzí docetaxelu nevedlo k signifikantnímu ovlivnění AUC nebo  $C_{max}$  u žádného z podávaných léčiv. Došlo však ke zvýšení výskytu neutropenie indukované podáváním docetaxelu.

Současné podání přípravku Tyverb s irinotekanem (pokud byl podáván jako součást režimu FOLFIRI) mělo za následek zhruba 40 % nárůst AUC aktivního metabolitu irinotekanu s názvem SN-38. Přesný mechanismus této interakce není znám, předpokládá se však, že je to důsledkem inhibice jednoho nebo více transportních proteinů lapatinibem. Nežádoucí účinky mají být pečlivě monitorovány, pokud je Tyverb podáván současně s irinotekanem, a má být zvážena možnost podávání nižší dávky irinotekanu.

Lapatinib inhibuje *in vitro* transportní protein Pgp v klinicky relevantních koncentracích. Současné podávání lapatinibu s perorálně podávaným digoxinem mělo za následek přibližně 80 % zvýšení AUC digoxinu. Při současném podávání lapatinibu s léčivými přípravky, které mají úzkou terapeutickou šíři a jsou substrátem Pgp, je třeba dbát zvýšené opatrnosti a zvážit snížení dávky léčiva, jež je substrátem proteinu Pgp.

*In vitro* lapatinib inhibuje transportní proteiny BCRP a OATP1B1. Klinický význam tohoto účinku nebyl hodnocen. Nelze vyloučit, že by lapatinib mohl ovlivňovat farmakokinetiku substrátů BCRP (např. topotekan) a OATP1B1 (např. rosuvastatin) (viz bod 5.2).

Současné podávání přípravku Tyverb s kapecitabinem, letrozolem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto léčivých přípravků (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu.

## Interakce s jídlem a pitím

Biologická dostupnost lapatinibu se zvyšuje až 4krát při užití s jídlem, v závislosti např. na obsahu tuku v potravě. Kromě toho, v závislosti na typu potravy, může být biologická dostupnost 2-3krát vyšší, pokud je lapatinib užit 1 hodinu po jídle v porovnání s užitím 1 hodinu před prvním jídlem v daném dni (viz body 4.2 a 5.2).

Grapefruitová šťáva může inhibovat CYP3A4 ve střevní stěně a zvyšovat biologickou dostupnost lapatinibu. Z tohoto důvodu se nemá grapefruitová šťáva v průběhu léčby přípravkem Tyverb konzumovat.



## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby v průběhu léčby přípravkem Tyverb a alespoň 5 dní po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci k zabránění těhotenství.

### Těhotenství

Dostatečné údaje o podávání přípravku Tyverb těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známe.

Tyverb se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné.

### Kojení

Bezpečnost podávání přípravku Tyverb v době kojení nebyla stanovena. Není známo, zda je lapatinib vylučován do lidského mateřského mléka. U potkanů bylo pozorováno zpomalení růstu mláďat exponovaných lapatinibu v mateřském mléce. Ženy v průběhu léčby přípravkem Tyverb a alespoň 5 dní po poslední dávce nesmí kojit.

### Fertilita

Nejsou k dispozici odpovídající údaje o užívání přípravku Tyverb u žen ve fertilním věku.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tyverb nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Škodlivý vliv na tyto aktivity nelze z farmakologického účinku přípravku Tyverb předpovídat. Při posuzování schopnosti pacienta vykonávat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, motorické a kognitivní schopnosti je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a bezpečnostní profil lapatinibu.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost lapatinibu byla hodnocena při podávání v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími cytostatiky k léčbě různých typů zhoubných nádorů u více než 20000 pacientů, včetně podávání 198 pacientům užívajícím lapatinib v kombinaci s kapecitabinem, 149 pacientům užívajícím lapatinib v kombinaci s trastuzumabem a 654 pacientům užívajícím lapatinib v kombinaci s letrozolem (viz bod 5.1).

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 25 %) zaznamenanými v průběhu léčby lapatinibem byly nežádoucí účinky gastrointestinální (jako průjem, nauzea a zvracení) a vyrážka. Palmární-plantární erytrodysestézie (PPE) byla také častá (> 25 %) v případě, že byl lapatinib podáván v kombinaci s kapecitabinem. Incidence PPE ve skupině užívající lapatinib s kapecitabinem byla podobná incidenci zaznamenané ve skupině užívající samotný kapecitabin. Průjem byl nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k přerušení léčby, pokud byl lapatinib podáván v kombinaci s kapecitabinem nebo s letrozolem.

Při podávání lapatinibu v kombinaci s trastuzumabem nebyly hlášeny žádné další nežádoucí účinky. Došlo ke zvýšení výskytu kardiotoxicity, ale tyto příhody byly srovnatelné co do povahy i závažnosti s těmi, které byly hlášeny v rámci klinického programu lapatinibu (viz bod 4.4 – Kardiotoxicita). Tyto údaje jsou založeny na expozici této kombinaci u 149 pacientů v pilotní studii.

## Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojitosti s léčbou lapatinibem samotným nebo ve spojitosti s léčbou kombinací lapatinibu s kapecitabinem, trastuzumabem nebo letrozolem.

Klasifikace nežádoucích účinků je určena následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), neznámá četnost (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	Hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.3)
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Anorexie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté	Insomnie*
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy <sup>†</sup>
Časté	Bolest hlavy*
<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté	Snížení ejekční frakce levé srdeční komory (viz bod 4.2 – snížení dávky – srdeční poruchy a bod 4.4)
Není známo	Ventrikulární arytmie/torsades de pointes, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu**
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté	Nával horka <sup>†</sup>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	Epistaxe <sup>†</sup> , kašel <sup>†</sup> , dyspnoe <sup>†</sup>
Méně časté	Intersticiální plicní nemoc/pneumonitida
Není známo	Plicní arteriální hypertenze**
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Průjem, který může způsobit dehydrataci (viz bod 4.2 - odložení nebo snížení dávky - další toxicita a bod 4.4), nauzea, zvracení, dyspepsie*, stomatitida*, zácpa*, bolest břicha*
Časté	Zácpa <sup>†</sup>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté	Hyperbilirubinemie, hepatotoxicita (viz bod 4.4)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy) (viz bod 4.2 – odložení nebo snížení dávky – další toxicita), suchá kůže* <sup>†</sup> , palmo-plantární erytrodysestézie*, alopecie <sup>†</sup> , pruritus <sup>†</sup>
Časté	Poruchy nehtů, včetně paronychia, kožní fisury
Není známo	Závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN)**
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi časté	Bolest končetiny* <sup>†</sup> , bolest v zádech* <sup>†</sup> , bolest kloubů <sup>†</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Únava, záněty sliznic*, astenie <sup>†</sup>

\* Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojitosti s léčbou lapatinibem v kombinaci s kapecitabinem.

<sup>†</sup> Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojitosti s léčbou lapatinibem v kombinaci s letrozolem.

\*\* Nežádoucí účinky ze spontánního hlášení a literatury

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Snížení ejekční frakce levé komory a prodloužení intervalu QT

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) bylo hlášeno přibližně u 1 % pacientů užívajících lapatinib a ve více než 70 % případů bylo asymptomatické. Snížení LVEF se upravilo nebo zlepšilo ve více než 70 % případů, z toho v přibližně 60 % případů při přerušení léčby lapatinibem a v přibližně 40 % případů při pokračování léčby lapatinibem. Symptomatické snížení LVEF bylo pozorováno přibližně u 0,3 % pacientů užívajících lapatinib v monoterapii nebo v kombinaci s jinými protinádorovými léčivými přípravky. Zaznamenané nežádoucí účinky zahrnovaly dušnost, srdeční selhání a palpitace. Celkově došlo u 58 % z těchto symptomatických pacientů k vymizení výše uvedených příznaků. Snížení LVEF bylo hlášeno u 2,5 % pacientů užívajících lapatinib v kombinaci s kapecitabinem ve srovnání s 1,0 % zaznamenaným u pacientů užívajících samotný kapecitabin. Snížení LVEF bylo hlášeno u 3,1 % pacientů léčených lapatinibem v kombinaci s letrozolem oproti 1,3 % pacientů léčených letrozolem a placebem. Snížení LVEF bylo hlášeno u 6,7 % pacientů, kterým byl podáván lapatinib v kombinaci s trastuzumabem, oproti 2,1 % pacientů, kterým byl podáván samotný lapatinib.

Na koncentraci závislý nárůst v délce intervalu QTcF (maximální průměr  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  8,75 ms; 90% CI 4,08, 13,42) byl pozorován ve specializované studii zaměřené na posouzení QT intervalu u pacientů s pokročilými solidními nádory (viz bod 4.4).

### Průjem

Průjem byl zaznamenán přibližně u 65 % pacientů, kteří užívali lapatinib v kombinaci s kapecitabinem, u 64 % pacientů, kteří užívali lapatinib v kombinaci s letrozolem, a u 62 % pacientů, kteří užívali lapatinib v kombinaci s trastuzumabem. Ve většině případů byl zaznamenán průjem 1. nebo 2. stupně a nebyl důvodem k přerušení léčby lapatinibem. Průjem reaguje velmi dobře na proaktivní léčbu (viz bod 4.4). Přesto však bylo zaznamenáno několik případů akutního renálního selhání následkem závažné dehydratace způsobené průjmem.

### Vyrážka

Vyrážka se objevila přibližně u 28 % pacientů, kteří užívali lapatinib v kombinaci s kapecitabinem, u 45 % pacientů, kteří užívali lapatinib v kombinaci s letrozolem, a u 23 % pacientů, kteří užívali lapatinib v kombinaci s trastuzumabem. Vyrážka byla obvykle nízkého stupně a nevedla k přerušení léčby lapatinibem. Lékaři předepisující Tyverb mají před zahájením léčby provést dermatologické vyšetření pacienta a v průběhu léčby mají klinicky sledovat v pravidelných intervalech stav kůže a kožních adnex. Pacienti, u kterých dojde při léčbě přípravkem Tyverb k výskytu nežádoucích kožních reakcí, se mají vyvarovat expozici slunečním paprskům a mají používat širokospektré ochranné přípravky na opalování s ochranným faktorem proti účinkům slunečního záření  $\geq 30$ . Pokud se při léčbě přípravkem Tyverb u pacienta objeví nežádoucí kožní reakce, má se při každé návštěvě pacienta provádět klinické vyšetření celého těla až do jednoho měsíce po vymizení nežádoucí kožní reakce. Pacienti s výskytem rozsáhlých nebo perzistujících kožních reakcí mají být odesláni k dermatologovi.

### Hepatotoxicita

Riziko hepatotoxicity vyvolané lapatinibem bylo spojeno s přítomností HLA alel DQA1\*02:01 a DRB1\*07:01 (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## 4.9 Předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum inhibice fosforylace tyrosinu EGFR (ErbB1) a/nebo HER2 (ErbB2). Maximální perorální dávka lapatinibu podávaná v klinických studiích činila 1800 mg jedenkrát denně.

U pacientů léčených přípravkem Tyverb byly zaznamenány asymptomatické a symptomatické případy předávkování. U pacientů, kteří si vzali dávku lapatinibu až do výše 5000 mg, byly pozorovány symptomy shodné se symptomy popsány jako nežádoucí účinky v bodě 4.8 a v některých případech vznikl též bolestivý zánět kůže nebo sliznic. V jednom případě se u pacienta, který požil dávku 9000 mg přípravku Tyverb, objevila sinusová tachykardie (s jinak normálním nálezem na EKG).

Lapatinib není ve významné míře vylučován ledvinami a jeho vazba na plazmatické bílkoviny je vysoká, proto se nedá předpokládat, že by mohla být hemodialýza účinnou metodou ke zvýšení eliminace lapatinibu.

Další léčba předávkování se má řídit dle klinického stavu pacienta nebo doporučením národního toxikologického centra, pokud je dostupné.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, tyrosinkinázové inhibitory receptoru 2 pro epidermální růstový faktor (HER2), ATC kód: L01EH01.

#### Mechanismus účinku

Lapatinib, 4-anilinochinazolin, je inhibitor intracelulární tyrosinkinázové domény receptorů EGFR (ErbB1) a HER2 (ErbB2) (předpokládané hodnoty  $K_i^{app}$  jsou 3nM, resp. 13nM) s pomalým uvolňováním z těchto receptorů (poločas  $\geq 300$  minut). Lapatinib inhibuje růst nádorových buněk řízený pomocí ErbB *in vitro* a v různých modelech na zvířatech.

Kombinace lapatinibu a trastuzumabu může vést ke komplementárnímu mechanismu účinku, stejně jako k případným nepřekrývajícím se mechanismům rezistence. Inhibiční účinek lapatinibu na růst buněk byl hodnocen v buněčných liniích vystavených účinku trastuzumabu. Lapatinib si *in vitro* uchovával významnou účinnost proti buněčným liniím karcinomu prsu s amplifikovaným HER2, vybraným pro dlouhodobý růst v prostředí obsahujícím trastuzumab, a působení lapatinibu v kombinaci s trastuzumabem na tyto buněčné linie bylo synergické.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Kombinovaná léčba přípravkem Tyverb a kapecitabinem

Účinnost a bezpečnost přípravku Tyverb v kombinaci s kapecitabinem byly hodnoceny u pacientů s karcinomem prsu v dobrém klinickém stavu v randomizované studii fáze 3. Pacienti vhodní pro začlenění do studie měli lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom prsu se zvýšenou expresí HER2, který progredoval po předchozí léčbě zahrnující taxany, antracykliny a trastuzumab. Před zahájením léčby přípravkem Tyverb byla u všech pacientů zhodnocena LVEF (pomocí echokardiogramu nebo MUGA [multi gated acquisition scan]), aby bylo zajištěno, že je LVEF pacienta před léčbou v rozmezí stanovených normálních hodnot. V průběhu klinických studií byla při léčbě přípravkem Tyverb LVEF monitorována v přibližně osmitýdenních intervalech k průkazu případného snížení LVEF pod stanovený limit normálních hodnot. Většina případů snížení LVEF (více než 60 % případů) byla pozorována v průběhu prvních devíti týdnů léčby, pro dlouhodobou expozici jsou však k dispozici pouze omezené údaje.

Pacienti byli randomizováni do skupiny užívající Tyverb v dávce 1250 mg jedenkrát denně (kontinuálně) spolu s kapecitabinem (2000 mg/m<sup>2</sup>/den ve dnech 1 – 14 každých 21 dní) nebo do skupiny užívající samotný kapecitabin (2500 mg/m<sup>2</sup>/den ve dnech 1 – 14 každých 21 dní). Primárním cílovým parametrem byl čas do progresse onemocnění (TTP). Posouzení bylo provedeno zkoušejícími a nezávislým hodnotícím výborem při zaslepeném hodnocení léčby. Studie byla zastavena na základě výsledků předem specifikované interim analýzy, která prokázala zlepšení TTP u pacientů užívajících Tyverb a kapecitabin. V době mezi provedením interim analýzy a ukončením náboru do studie bylo do studie začleněno dalších 75 pacientů. Analýza zkoušejícím provedená v době ukončení náboru pacientů do studie je uvedena v tabulce 1.

**Tabulka 1 Čas do progresse onemocnění – údaje ze studie EGF100151 (Tyverb/kapecitabin)**

	Posouzení zkoušejícím	
	Tyverb (1250 mg/den) + kapecitabin (2000 mg/m <sup>2</sup> /den, dny 1 - 14 každých 21 dní)	Kapecitabin (2500 mg/m <sup>2</sup> /den, dny 1 - 14 každých 21 dní)
	(n = 198)	(n = 201)
<b>Počet případů TTP</b>	121	126
<b>Medián TTP, týdny</b>	23,9	18,3
Poměr rizik	0,72	
(95 % IS)	(0,56; 0,92)	
p-hodnota	0,008	

Nezávislé posouzení údajů též prokázalo, že Tyverb v kombinaci s kapecitabinem v porovnání se samotným kapecitabinem významně prodlužuje čas do progresse onemocnění (poměr rizik 0,57 [95 % IS 0,43; 0,77] p = 0,0001).

Výsledky aktualizované analýzy údajů o celkovém přežití provedené k 28. září 2007 jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2 Údaje týkající se celkového přežití ze studie EGF100151 (Tyverb/kapecitabin)**

	Tyverb (1250 mg/den) + kapecitabin (2000 mg/m <sup>2</sup> /den, dny 1 - 14 každých 21 dní)	
	(n = 207)	(n = 201)
	<b>Počet úmrtí</b>	148
<b>Medián celkového přežití, týdny</b>	74,0	65,9
Poměr rizik	0,9	
(95 % IS)	(0,71; 1,12)	
p- hodnota	0,3	

Ve skupině s kombinovanou terapií byly hlášeny 4 případy (2 %) progresse onemocnění do centrálního nervového systému ve srovnání s 13 případy (6 %) zaznamenanými ve skupině s kapecitabinem.

K dispozici jsou údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Tyverb v kombinaci s kapecitabinem v porovnání s trastuzumabem v kombinaci s kapecitabinem. Randomizovaná studie fáze 3 (EGF111438) (n = 540) porovnávala vliv dvou léčebných režimů na CNS jako místa prvního relapsu u žen s metastazujícím karcinomem prsu s nadměrnou expresí HER2. Pacientky byly randomizovány buď do skupiny s přípravkem Tyverb 1250 mg denně (kontinuálně) plus kapecitabinem (2000 mg/m<sup>2</sup>/den ve dnech 1 - 14 každých 21 dní) nebo do skupiny s trastuzumabem (úvodní nasycovací dávka 8 mg/kg následovaná infuzemi 6 mg/kg každé 3 týdny) plus kapecitabinem (2500 mg/m<sup>2</sup>/den ve dnech 1 - 14 každých 21 dní). Randomizace byla stratifikována podle toho, zda pacientky byly nebo nebyly předem léčeny trastuzumabem, a podle počtu předchozích terapií pro metastazující onemocnění. Studie byla zastavena, protože interim analýza (n = 475) prokázala nízkou incidenci CNS příhod a vyšší účinnost trastuzumabu v kombinaci s kapecitabinem ve smyslu doby přežití bez progresu a celkového přežití (výsledky finální analýzy viz tabulka 3).

Ve skupině s přípravkem Tyverb plus kapecitabinem byla u 8 pacientek (3,2 %) zaznamenána CNS jako místo první progresu v porovnání s 12 pacientkami (4,8 %) ve skupině s trastuzumabem plus kapecitabinem.

#### *Účinek lapatinibu na metastázy v CNS*

Lapatinib prokázal, ve smyslu objektivních odpovědí, mírnou účinnost v léčbě dříve vzniklých metastáz v CNS. Pozorovaná účinnost v prevenci metastáz v CNS u metastazujícího a časného karcinomu prsu byla omezená.

**Tabulka 3 Analýza doby přežití bez progresu – hodnocení zkoušejícím - a celkového přežití**

	PFS hodnocené zkoušejícím		Celkové přežití	
	Tyverb (1,250 mg/den) + kapecitabin (2000 mg/m <sup>2</sup> /den, dny 1 - 14 každých 21 dní)	Trastuzumab (úvodní nasyčovací dávka 8 mg/kg následovaná infuzemi 6 mg/kg každé 3 týdny) + kapecitabin (2500 mg/m <sup>2</sup> /den, dny 1 - 14 každých 21 dní)	Tyverb (1250 mg/den) + kapecitabin (2000 mg/m <sup>2</sup> /den, dny 1 - 14 každých 21 dní)	Trastuzumab (úvodní dávka 8 mg/kg následovaná infuzemi 6 mg/kg každé 3 týdny) + kapecitabin (2500 mg/m <sup>2</sup> /den, dny 1 - 14 každých 21 dní)
<b>ITT populace</b>				
n	271	269	271	269
Počet (%) s příhodou <sup>1</sup>	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
<b>Kaplan-Meierův odhad, měsíce<sup>a</sup></b>				
Medián (95% IS)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7; -)
<b>Stratifikovaný poměr rizik (HR)<sup>b</sup></b>				
HR (95% IS)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
p-hodnota	0,021		0,095	
<b>Pacientky předléčené trastuzumabem*</b>				
n	167	159	167	159
Počet (%) s příhodou <sup>1</sup>	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Medián (95% IS)	6,6 (5,7; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1;-)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (95% IS)	1,13 (0,85; 1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
<b>Pacientky nepředléčené trastuzumabem*</b>				
n	104	110	104	110
Počet (%) s příhodou <sup>1</sup>	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Medián (95% IS)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE <sup>2</sup> (14,6; -)	NE <sup>2</sup> (21,6; -)
HR (95% IS)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
IS = interval spolehlivosti				
a. PFS (doba přežití bez progresu) byla definována jako doba od randomizace do nejdřívejšího data progresu onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny nebo data zastavení studie.				
b. Pikeův odhad poměru rizik léčby, < 1 značí nízké riziko pro léčbu přípravkem Tyverb plus kapecitabinem v porovnání s léčbou trastuzumabem plus kapecitabinem.				
1. PFS příhoda je progresu nebo úmrtí a pro celkové přežití se příhodou rozumí úmrtí z jakékoli příčiny.				
2. NE = Medián nebyl dosažen.				
* Post hoc analýza				

### Kombinovaná léčba přípravkem Tyverb a trastuzumabem

Účinnost a bezpečnost lapatinibu v kombinaci s trastuzumabem v léčbě metastazujícího karcinomu prsu byly hodnoceny v randomizované studii. Pacientky vhodné k zařazení do studie byly ženy s metastazujícím karcinomem prsu stupně IV s amplifikovaným genem ErbB2 (nebo s nadměrnou expresí proteinu), které byly léčeny antracykliny a taxany. Kromě toho měly být podle protokolu zkoušejícími hlášeny pacientky, u kterých došlo k progresi onemocnění po poslední léčbě léčebným režimem obsahujícím trastuzumab pro metastazující onemocnění. Medián počtu předcházejících léčebných režimů obsahujících trastuzumab byl tři. Pacientky byly randomizovány buď do skupiny, které byl perorálně podáván lapatinib v dávce 1000 mg jednou denně plus trastuzumab podaný intravenózně v úvodní nasycovací dávce 4 mg/kg následované intravenózní dávkou 2 mg/kg jednou týdně (n = 148), nebo do skupiny, které byl perorálně podáván lapatinib v dávce 1500 mg jednou denně (n = 148). Pacientky, u kterých došlo k progresi onemocnění po minimálně 4 týdnech léčby lapatinibem v monoterapii, mohly být převedeny na kombinovanou léčbu. Ze 148 pacientek, které byly léčeny monoterapií, se 77 (52 %) rozhodlo v době progresu onemocnění přejít na kombinovanou léčbu.

Primárním cílovým parametrem studie byla doba přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival, PFS), sekundárními cílovými parametry byly odpověď na léčbu (response rate) a celkové přežití (overall survival, OS). Medián věku pacientek byl 51 let, 13 % bylo ve věku 65 a více let. 94 % pacientek bylo bílé rasy. Většina pacientek v obou skupinách měla viscerální onemocnění (215 [73 %] z celkového počtu pacientek). Kromě toho mělo 150 [50 %] pacientek onemocnění s negativním testem na hormonálními receptory. Souhrn cílových parametrů účinnosti a údaje týkající se celkového přežití jsou uvedeny v tabulce 4. Analýza podskupin založená na předem definovaném stratifikačním faktoru (status hormonálních receptorů) je uvedena v tabulce 5.

**Tabulka 4 Údaje týkající se doby přežití bez progresu onemocnění a celkového přežití (Tyverb/trastuzumab)**

	<b>Lapatinib plus trastuzumab (n = 148)</b>	<b>Samotný lapatinib (n = 148)</b>
<b>Medián PFS<sup>1</sup>, týdny</b> (95% IS)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
<b>Poměr rizik (95% IS)</b>	0,73 (0,57; 0,93)	
<b>p-hodnota</b>	0,008	
<b>Odpověď na léčbu, %</b> (95% IS)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
<b>Zemřelo</b>	105	113
<b>Medián celkového přežití<sup>1</sup>, měsíce</b> (95% IS)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
<b>Poměr rizik (95% IS)</b>	0,74 (0,57; 0,97)	
<b>p-hodnota</b>	0,026	

PFS = doba přežití bez progresu (progression-free survival); IS = interval spolehlivosti.

<sup>1</sup>Kaplan-Meierovy odhady

**Tabulka 5 Souhrn PFS a OS ve studiích s negativními testy na hormonální receptory**

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



### Kombinovaná léčba přípravkem Tyverb a letrozolem

Tyverb byl klinicky zkoušen v kombinaci s letrozolem v léčbě žen po menopauze s pozitivní expresí hormonálních receptorů (tzn. estrogenních receptorů (ER) a/nebo progesteronových receptorů PgR) u pokročilé nebo metastazující rakoviny prsu.

Studie Fáze 3 (EGF 30008) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a kontrolovaná placebem. Do studie byly zařazeny pacientky, které nebyly předtím léčeny pro metastatické projevy onemocnění rakovinou prsu.

Z pacientek s nadměrnou expresí HER2 byly do studie zahrnuty pouze 2 předléčené trastuzumabem, 2 předléčené inhibitory aromatázy a přibližně polovině pacientek byl podáván tamoxifen.

Pacientky byly randomizovány na skupiny, ve kterých byly léčeny buď kombinací přípravku Tyverb v dávce 1500 mg jednou denně a letrozolu v dávce 2,5 mg jednou denně nebo byly léčeny kombinací letrozolu a placeba. Randomizace byla provedena s ohledem na místo onemocnění a čas uplynulý od předchozí adjuvantní antiestrogenní léčby. Stav exprese receptorů HER2 byl zjišťován retrospektivně testováním v centrální laboratoři. Ze všech randomizovaných pacientek byla u 219 žen zjištěna přítomnost nadměrné exprese receptoru HER2 a tato populace byla vybrána jako skupina pacientů pro hodnocení účinnosti léčby. U 952 pacientek byla zjištěna negativní exprese receptoru HER2 a u 115 pacientek nebylo možné stav exprese receptoru HER2 zjistit (chybějící vzorek nádorové tkáně, chybějící výsledek vyšetření stavu exprese receptoru HER2, jiné důvody).

U pacientek s MBC s nadměrnou expresí receptoru HER2 byla doba přežití bez progresu onemocnění stanovená klinickým zkoušejícím v případě léčby kombinací přípravku Tyverb s letrozolem signifikantně delší než v případě léčby letrozolem a placebem. Ve skupině pacientek s negativní expresí receptoru HER2 nebyl zjištěn žádný přínos léčby kombinací přípravku Tyverb s letrozolem oproti léčbě letrozolem a placebem (viz tabulka 6).

**Tabulka 6 Doba přežití bez progresu onemocnění, výsledky studie EGF30008 (Tyverb/letrozol)**

	Populace s nadměrnou expresí HER2		Populace s negativní expresí HER 2	
	n = 111	n = 108	n = 478	n = 474
	Tyverb 1500 mg/den + letrozol 2,5 mg/den	Letrozol 2,5 mg/den + placebo	Tyverb 1500 mg/den + letrozol 2,5 mg/den	Letrozol 2,5 mg/den + placebo
<b>Medián doby přežití bez progresu onemocnění, týdny (95% IS)</b>	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
<b>Poměr rizik</b>	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
<b>p-hodnota</b>	0,019		0,188	
<b>Celková odpověď na léčbu</b>	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
<b>Poměr šancí</b>	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
<b>Hodnota P</b>	0,021		0,26	
<b>Klinický benefit léčby</b>	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
<b>Poměr šancí</b>	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
<b>p-hodnota</b>	0,003		0,199	

IS = Interval spolehlivosti  
Nadměrná exprese HER2 = IHC 3+ a/nebo FISH pozitivní; Negativní exprese HER2 = IHC 0, 1+ nebo 2+ a/nebo FISH negativní.  
Klinický benefit léčby byl definován jako kompletní odpověď na léčbu plus částečná odpověď na léčbu plus stabilizace nemoci po dobu delší nebo rovnou 6 měsícům.

V době finální analýzy PFS (medián doby sledování byl 2,64 roku) nebyla ještě k dispozici data o celkové době přežití a nebyl patrný žádný signifikantní rozdíl mezi jednotlivými skupinami HER-2 pozitivních pacientek zařazených do klinické studie; toto zjištění se nezměnilo ani po delší době sledování (medián doby sledování 7,5 roku; viz tabulka 7).

**Tabulka 7 Výsledky týkající se celkového přežití (OS) ze studie EGF30008 (pouze u HER2- pozitivní populace)**

	<b>Tyverb 1 500 mg/den + letrozol 2,5 mg/den n = 111</b>	<b>Letrozol 2,5 mg/den + placebo n = 108</b>
<b>Předem naplánovaná analýza OS (provedená v době finální analýzy PFS, 3. června 2008)</b>		
<b>Medián doby sledování (roky)</b>	2,64	2,64
<b>Úmrtí (%)</b>	50 (45)	54 (50)
<b>Poměr rizik (HR)<sup>a</sup> (95% IS), p-hodnota<sup>b</sup></b>	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
<b>Finální analýza OS (post-hoc analýza, 7. srpna 2013)</b>		
<b>Medián doby sledování (roky)</b>	7,78	7,55
<b>Úmrtí (%)</b>	86 (77)	78 (72)
<b>Poměr rizik (HR) (95% IS), p-hodnota</b>	0,97 (0,07; 1,33); 0,848	
Medián hodnot z Kaplan-Meierovy analýzy; HR a p-hodnoty z Coxova regresního modelu upravené pro důležité prognostické faktory.		
a. Odhad poměru rizik léčby, kde < 1 naznačuje nižší riziko pro letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg v porovnání s letrozolem 2,5 mg + placebem.		
b. P-hodnota z Coxova regresního modelu, stratifikováno podle místa choroby a předchozí adjuvantní terapie ve fázi screeningu.		

### Srdeční elektrofyziologie

Účinek lapatinibu na QT interval byl hodnocen v jednoduše zaslepené, placebem kontrolované, zkřížené studii s jedinou sekvencí léčby (placebo a léčivá látka) u pacientů s pokročilými solidními nádory (EGF114271) (n = 58). V průběhu 4denního léčebného cyklu byly podávány tři dávky placeba po 12 hodinách ráno a večer v den 1 a ráno v den 2. Dále následovaly tři dávky lapatinibu po 2000 mg podávané stejným způsobem. Měření, včetně elektrokardiogramů (EKG) a farmakokinetických parametrů, byla provedena na začátku a ve stejných časových okamžicích dne 2 a dne 4.

V hodnocené populaci (n = 37) byl pozorován maximální průměr  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (90 % IS) 8,75 ms (4,08; 13,42) 10 hodin po požití třetí dávky lapatinibu 2000 mg.  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  překročil práh 5 ms a horní hranice 90% IS překročila práh 10 ms v různých časových intervalech. Výsledky zaznamenané u farmakodynamické populace (n = 52) byly konzistentní s těmi z populace (maximum  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (90% IS) 7,91 ms (4,13; 11,68) hodnocené 10 hodin po požití třetí dávky lapatinibu 2000 mg).

Existuje pozitivní vztah mezi plazmatickými koncentracemi lapatinibu a  $\Delta\Delta\text{QTcF}$ . Lapatinib dosáhl maximální průměrné koncentrace 3920 (3450 – 4460) ng/ml (geometrický průměr/95% IS) přesahující hodnoty geometrického průměru  $C_{\text{max,ss}}$  a 95% IS pozorované při schválených dávkovacích režimech. Další nárůst vrcholové expozice lapatinibu může být očekáván, když je lapatinib užíván opakovaně s jídlem (viz bod 4.2 a 5.2) nebo souběžně se silnými CYP3A4 inhibitory. Když je lapatinib užíván v kombinaci se silnými CYP3A4 inhibitory, lze očekávat prodloužení intervalu QT o 16,1 ms (12,6 – 20,3 ms), jak bylo prokázáno v modelové předpovědi (viz bod 4.4).

### Vliv potravy na expozici lapatinibu

Jídlo zvyšuje biologickou dostupnost a tudíž i plazmatickou koncentraci lapatinibu v závislosti na typu potravy a době jídla. Podávání lapatinibu hodinu po jídle vedlo k přibližně 2 - 3násobně vyšší systémové expozici v porovnání s podáváním hodinu před jídlem (viz body 4.5 a 5.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tyverb u všech podskupin pediatrické populace v léčbě karcinomu prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost lapatinibu po perorálním podání není známa, ale je neúplná a variabilní (koeficient variability u AUC je přibližně 70 %). Střední doba, po které se objevují sérové koncentrace, je 0,25 hodiny (v rozmezí 0 až 1,5 hodiny). Vrcholové plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) lapatinibu je dosaženo přibližně 4 hodiny po podání. Geometrický průměr hodnot  $C_{max}$  v ustáleném stavu (koeficient odchylky) po denní dávce 1250 mg je 2,43 (76 %)  $\mu\text{g/ml}$  a AUC 36,2 (79 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$ .

Systémová expozice lapatinibu se zvyšuje při užívání s jídlem. Hodnoty AUC lapatinibu byly přibližně 3násobně vyšší ( $C_{max}$  přibližně 2,5násobně vyšší) při podávání s jídlem s nízkým obsahem tuku (5 % tuku [500 kalorií]) a přibližně 4násobně vyšší ( $C_{max}$  přibližně 3násobně vyšší) při podávání s jídlem s vysokým obsahem tuku (50 % tuku [1000 kalorií]) v porovnání s podáváním nalačno. Systémová expozice lapatinibu je rovněž ovlivněna načasováním podávání vzhledem k jídlu. V porovnání s podáním 1 hodinu před snídaní s nízkým obsahem tuku byly hodnoty AUC přibližně 2násobně vyšší při podání 1 hodinu po jídle s nízkým obsahem tuku a přibližně 3násobně vyšší při podání 1 hodinu po jídle s vysokým obsahem tuku.

### Distribuce

Lapatinib se váže ve vysoké míře (více než 99 %) na albumin a kyselý alfa-1 glykoprotein. Studie *in vitro* ukazují, že lapatinib je substrátem transportérů BCRP (ABCG1) a p-glykoproteinu (ABCB1). Ve studiích *in vitro* bylo též prokázáno, že lapatinib v klinicky relevantních koncentracích (hodnoty  $IC_{50}$  odpovídaly 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) inhibuje tyto výtokové transportéry, podobně jako transportér jaterního vychytávání OATP 1B1. Klinický význam těchto účinků na farmakokinetiku dalších léčivých přípravků nebo na farmakologickou účinnost dalších cytostatik není znám.

### Biotransformace

Lapatinib je extenzivně metabolizován, zejména pomocí cytochromu CYP3A4 a CYP3A5, a v malé míře pomocí CYP2C19 a CYP2C8, na různé oxidativní metabolity. Žádný z těchto metabolitů netvoří více než 14 % z množství, které se objeví ve stolici, nebo více než 10 % plazmatické koncentrace lapatinibu.

Lapatinib inhibuje *in vitro* v klinicky relevantních koncentracích CYP3A ( $K_i$  0,6 až 2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) a CYP2C8 (0,3  $\mu\text{g/ml}$ ). Lapatinib neinhibuje významným způsobem následující enzymy v lidských jaterních mikrozomech: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6 ani UGT enzymy (*in vitro* hodnoty  $IC_{50}$  byly vyšší nebo rovny 6,9  $\mu\text{g/ml}$ ).

## Eliminace

Eliminační poločas lapatinibu měřený po jednorázovém podání se zvyšoval se zvyšující se dávkou. Denní podávání lapatinibu však vedlo k dosažení ustáleného stavu během 6 až 7 dní, což naznačuje, že skutečný eliminační poločas je 24 hodin. Lapatinib je metabolizován zejména pomocí CYP3A4/5. K vylučování může též přispívat exkrece žlučí. Lapatinib a jeho metabolity jsou vylučovány zejména stolicí. Množství nezměněného lapatinibu ve stolici činí ve střední hodnotě 27 % perorální dávky (v rozmezí od 3 do 67 %). Méně než 2 % podané perorální dávky je vylučováno močí (jako lapatinib nebo jeho metabolity).

## Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika lapatinibu nebyla specificky hodnocena u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů podstupujících hemodialýzu. Dostupné údaje nasvědčují tomu, že u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

## Porucha funkce jater

Farmakokinetika lapatinibu byla hodnocena u pacientů se středně závažnou (n = 8) nebo závažnou (n = 4) poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace 7 - 9, resp. více než 9) a u 8 zdravých kontrolních jedinců. Systémová expozice (AUC) lapatinibu se po jednorázovém perorálním podání dávky 100 mg zvyšuje přibližně o 56 % u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater a o 85 % u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Lapatinib může být podáván pacientům s poruchou funkce jater pouze se zvýšenou opatrností (viz body 4.2 a 4.4)

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Lapatinib byl hodnocen u březích samic potkana a králíka po podání perorálních dávek 30, 60 a 120 mg/kg/den. Nebyl zaznamenán žádný teratogenní účinek; při podávání dávky  $\geq 60$  mg/kg/den (dávka odpovídající 4násobně vyšší expozici než je předpokládaná expozice u lidí) se však u potkanů objevily drobné anomálie (levostranná arteria umbilicalis, krční žebro a předčasná osifikace). U králíků bylo podání lapatinibu v dávkách 60 a 120 mg/kg/den (8 %, resp. 23 % předpokládané expozice u lidí) spojeno s mateřskou toxicitou a dávka 120 mg/kg/den vedla k potratům. Při podávání dávek  $\geq 60$  mg/kg/den došlo ke snížení tělesné hmotnosti plodu a k drobným kostním změnám. Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů bylo při podávání dávek 60 mg/kg/den nebo vyšších (dávka odpovídající 5násobně vyšší expozici než je předpokládaná expozice u lidí) zaznamenáno snížené přežití mláďat v období mezi narozením a 21. dnem. Nejvyšší dávka v této studii, při které nebyl zaznamenán žádný škodlivý účinek, činila 20 mg/kg/den.

Ve studiích kancerogenity lapatinibu po perorálním podání byly pozorovány závažné kožní léze při nejvyšších testovaných dávkách odpovídajících expozici určené na základě AUC až 2násobně vyšší u myši a samic potkana a až 15násobně vyšší u samic potkana ve srovnání s humánními dávkami 1250 mg lapatinibu jedenkrát denně. U myši nebyla kancerogenita prokázána. U potkanů byla v některých skupinách incidence benigního hemangiomu mesenterických lymfatických uzlin vyšší než u kontrolních skupin. Dále byl zaznamenán zvýšený výskyt renálních infarktů a papilární nekrózy u samic potkana v expozicích odpovídajících 7 až 10násobku ve srovnání s expozicí zaznamenanou při humánních dávkách 1250 mg lapatinibu jedenkrát denně. Význam těchto nálezů pro humánní použití je nejistý.

V dávkách do 120 mg/kg/den (u samic) a v dávkách do 180 mg/kg/den (u samic) (dávky odpovídající 8násobně, resp. 3násobně vyšší expozici než je předpokládaná expozice u lidí) nebyl u potkanů zaznamenán žádný vliv na samčí nebo samičí pohlavní funkci, páření nebo fertilitu.

Lapatinib nebyl klastogenní ani mutagenní v baterii testů zahrnujících test chromozomálních aberací na čínském křečkoví, Amesův test, test chromozomálních aberací na lidských lymfocytech a *in vivo* test chromozomálních aberací v kostní dřeni potkanů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza  
Povidon (K30)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol (400)  
Polysorbát 80  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Balení přípravku Tyverb v blistrech

2 roky

#### Balení přípravku Tyverb v lahvičkách

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Tyverb je dodáván v blistrech nebo lahvičkách.

#### Balení přípravku Tyverb v blistrech

##### *Dávkování kombinace Tyverb/kapecitabin*

Jedna krabička přípravku Tyverb obsahuje 70 potahovaných tablet v blistrech (polyamid/hliník/polyvinylchlorid/hliník), po 10 tabletách v jednom blistru. Blistr je ve střední části perforován, aby mohl být rozdělen na dvě poloviny s obsahem denní dávky 5 tablet.

Vícečetné balení obsahuje 140 (2 balení po 70) potahovaných tablet.

##### *Dávkování kombinace Tyverb/inhibitor aromatázy*

Jedna krabička přípravku Tyverb obsahuje 84 potahovaných tablet v blistrech (polyamid/hliník/polyvinylchlorid/hliník), po 12 tabletách v jednom blistru. Blistr je ve střední části perforován, aby mohl být rozdělen na dvě poloviny s obsahem denní dávky 6 tablet.

## Balení přípravku Tyverb v lahvičkách

Přípravek Tyverb je také dodáván v lahvičkách vyrobených z HDPE s dětským bezpečnostním uzávěrem, které obsahují 70, 84, 105 nebo 140 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/07/440/001-007

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. červen 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D 90429 Norimberk  
Německo

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

Sandoz S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A  
540472 Targu Mures  
Rumunsko

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Norimberk  
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.



## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL (14DENNÍ, JEDNOTLIVÉ BALENÍ)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tyverb 250 mg potahované tablety  
lapatinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lapatinibum 250 mg (ve formě lapatinibi ditosilas monohydricus).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

70 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tyverb 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL (28DENNÍ, VÍCEČETNÉ BALENÍ)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tyverb 250 mg potahované tablety  
lapatinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lapatinibum 250 mg (ve formě lapatinibi ditosilas monohydricus).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

140 potahovaných tablet  
Vícečetné balení: 140 (2 krabičky po 70) potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/440/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tyverb 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ OBAL (14DENNÍ, SOUČÁST 28DENNÍHO VÍCEČETNÉHO BALENÍ bez blue boxu)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tyverb 250 mg potahované tablety  
lapatinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lapatinibum 250 mg (ve formě lapatinibi ditosilas monohydricus).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

70 potahovaných tablet  
Součást vícečetného balení, není určeno k samostatnému prodeji.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/440/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tyverb 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tyverb 250 mg tablety  
lapatinib

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL A ETIKETA NA LAHVIČCE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tyverb 250 mg potahované tablety  
lapatinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lapatinibum 250 mg (ve formě lapatinibi ditosilas monohydricus).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

70 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet  
105 potahovaných tablet  
140 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[Pouze vnější obal]

tyverb 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

[Pouze vnější obal]

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

[Pouze vnější obal]

PC  
SN  
NN

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Tyverb 250 mg potahované tablety lapatinibum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tyverb a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tyverb užívat
3. Jak se přípravek Tyverb užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tyverb uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Tyverb a k čemu se používá

Přípravek Tyverb se používá k léčbě určitých typů nádorů prsu (*nádorů s nadměrnou produkcí receptoru s názvem HER2*), které se rozšířily i mimo původní místo postižení prsní tkáně rakovinou nebo do jiných orgánů (tzn. *pokročilé nebo metastazující nádory prsu*). Přípravek Tyverb může zpomalit nebo zastavit růst nádorových buněk nebo může tyto buňky zničit.

Přípravek Tyverb je předepisován k použití spolu s dalším přípravkem k léčbě nádorového onemocnění.

Přípravek Tyverb je předepisován **v kombinaci s kapecitabinem** u pacientek, které již byly v minulosti léčeny pro pokročilou nebo metastazující formu rakoviny prsu. Tato předchozí léčba metastazující rakoviny prsu musí zahrnovat trastuzumab.

Přípravek Tyverb je předepisován **v kombinaci s trastuzumabem** u pacientek, které trpí metastazující formou rakoviny prsu s negativními testy na hormonální receptory a byly již v minulosti léčeny pro pokročilou nebo metastazující formu rakoviny prsu.

Přípravek Tyverb je předepisován **v kombinaci s inhibítorem aromatázy** u pacientek, které trpí metastazující formou rakoviny prsu citlivou na působení hormonů (nádorové buňky u rakoviny prsu mohou růst rychleji v přítomnosti některých hormonů) a u nichž se neuvažuje o chemoterapii.

Informace týkající se kapecitabinu, trastuzumabu nebo některého z inhibitorů aromatázy jsou uvedené v příbalové informaci pro kapecitabin, trastuzumab nebo v příbalové informaci týkající se inhibitoru aromatázy. **Požádejte svého lékaře**, aby Vám podal informaci o těchto léčích.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tyverb užívat

### Neužívejte přípravek Tyverb

- jestliže jste alergický(á) na lapatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### Zvláštní opatření při použití přípravku Tyverb je zapotřebí

Před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem Tyverb **Vám lékař vyšetří srdce, aby zhodnotil, zda je činnost srdce v pořádku.**

**Oznamte svému lékaři, pokud jste měl(a) před zahájením léčby přípravkem Tyverb nějaké srdeční obtíže.**

Před zahájením léčby přípravkem Tyverb musí být Váš lékař informován:

- pokud trpíte onemocněním plic,
- pokud trpíte zánětem plic,
- pokud máte jakékoli **problémy s játry,**
- pokud máte jakékoli **problémy s ledvinami,**
- pokud máte průjem (viz bod 4).

Před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem Tyverb **Vám bude lékař provádět vyšetření, aby zkontroloval, zda je funkce jater v pořádku.**

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

### Závažné kožní reakce

Při užívání přípravku Tyverb byly pozorovány závažné kožní reakce. Příznaky mohou zahrnovat kožní vyrážku, puchýře a olupování kůže.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků, oznamte to co nejdříve svému lékaři.

### Další léčivé přípravky a přípravek Tyverb

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.** Toto se týká i rostlinných léčivých přípravků a dalších léků dostupných bez lékařského předpisu.

**Je zvlášť důležité, abyste informoval(a) svého lékaře,** pokud užíváte nebo pokud jste v nedávné době užívala kterýkoli z níže uvedených léků. Některé léky mohou ovlivnit účinek přípravku Tyverb nebo naopak Tyverb může ovlivnit účinek jiných léků. Mezi takové léky patří zejména následující léky:

- extrakt z třezalky tečkované – používá se k léčbě **deprese**;
- erytromycin, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, rifabutin, rifampicin, telitromycin – léky užívané k léčbě **infekčních onemocnění**;
- cyklosporin – lék užívaný k **potlačení imunitního systému**, např. po transplantacích orgánů;
- ritonavir, sachinavir – léky užívané k léčbě **HIV infekce**;
- fenytoin, karbamazepin – léky užívané k léčbě **křečových onemocnění**;
- cisaprid – lék užívaný k léčbě určitých **zažívacích obtíží**;
- pimozid – lék užívaný k léčbě některých **duševních onemocnění**;
- chinidin, digoxin – léky užívané k léčbě určitých **srdečních problémů**;
- repaglinid – lék užívaný k léčbě **cukrovky**;
- verapamil – lék užívaný k léčbě **vysokého krevního tlaku** nebo k léčbě srdečních problémů (**anginy pectoris**);
- nefazodon – lék užívaný k léčbě **deprese**;
- topotekan, paklitaxel, irinotekan, docetaxel – léky užívané k léčbě některých **nádorových onemocnění**;
- rosuvastatin – lék užívaný ke **snížení vysokých hodnot cholesterolu**;
- léky snižující kyselost žaludečních šťáv - užívané k léčbě **žaludečních vředů** nebo **poruch trávení**.

Pokud užíváte nebo pokud jste v nedávné době užívala kterýkoli z těchto léků, **oznamte to svému lékaři.**

Váš lékař posoudí všechny léky, které v současné době užíváte, aby se ujistil, že neužíváte žádné léky, které není vhodné užívat zároveň s přípravkem Tyverb. Lékař Vám poradí, zda je dostupná alternativa léčby.

### **Přípravek Tyverb s jídlem a pitím**

**V průběhu léčby přípravkem Tyverb nepijte grapefruitovou šťávu. Může to ovlivnit účinek tohoto léčivého přípravku.**

### **Těhotenství a kojení**

**Účinek přípravku Tyverb na průběh těhotenství není znám. Jestliže jste těhotná, neužívejte přípravek Tyverb, pokud Vám to lékař výslovně nedoporučí.**

- **Pokud jste těhotná** nebo plánujete těhotenství, **oznamte to svému lékaři.**
- Při léčbě přípravkem Tyverb a alespoň 5 dní po poslední dávce **používejte vhodnou antikoncepční metodu** k zabránění těhotenství.
- **Pokud v průběhu léčby přípravkem Tyverb otěhotníte, oznamte to svému lékaři.**

Není známo, zda je přípravek Tyverb vylučován do mateřského mléka. V průběhu léčby přípravkem Tyverb a alespoň 5 dní po poslední dávce nekojte.

- **Pokud kojíte** nebo plánujete kojení, **oznamte to svému lékaři.**

Pokud si nejste něčím jistá, **požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka** ještě před zahájením léčby přípravkem Tyverb.



## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je na Vaší zodpovědnosti rozhodnout, zda jste schopna řídit motorová vozidla nebo vykonávat další činnosti vyžadující zvýšenou pozornost. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům přípravku Tyverb může být Vaše schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivněna. Popis těchto nežádoucích účinků naleznete v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“.

### Přípravek Tyverb obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### 3. Jak se přípravek Tyverb užívá

**Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.** Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař rozhodne o správné dávce přípravku Tyverb v závislosti na typu rakoviny prsu, pro kterou se léčíte.

Pokud je Vám předepsán přípravek Tyverb **v kombinaci s kapecitabinem**, je obvyklá dávka přípravku Tyverb **5 tablet denně** v jedné dávce.

Pokud je Vám předepsán přípravek Tyverb **v kombinaci s trastuzumabem**, je obvyklá dávka přípravku Tyverb **4 tablety denně** v jedné dávce.

Pokud je Vám předepsán přípravek Tyverb **v kombinaci s inhibítorem aromatázy**, je obvyklá dávka přípravku Tyverb **6 tablet denně** v jedné dávce.

Užívejte předepsanou dávku léčiv tak dlouho, jak Vám lékař určil.

Lékař Vás bude rovněž informovat, jaké jsou dávky ostatních léčiv pro léčbu rakoviny a jak se užívají.

#### Užívání tablet

- **Všechny tablety spolkněte** jednu po druhé, tablety polykejte celé, vždy ve stejnou denní dobu. **Tablety zapijte vodou.**
- **Přípravek Tyverb užívejte buď nejméně jednu hodinu před jídlem, nebo nejméně hodinu po jídle.** Je důležité, abyste užívala tablety každý den vždy ve stejnou dobu vzhledem k jídlu – například můžete tabletu užít vždy jednu hodinu před snídaní.

#### V průběhu užívání přípravku Tyverb

- V závislosti na výskytu nežádoucích účinků může lékař doporučit snížení dávky nebo dočasné přerušování léčby.
- Před zahájením léčby a v průběhu léčby Vám bude též lékař provádět vyšetření, aby zkontroloval činnost srdce a funkci jater.

#### Jestliže jste užil(a) více přípravku Tyverb, než jste měla

Vyhledejte okamžitě svého lékaře nebo lékárníka. Pokud je to možné, ukažte jim krabičku použitého léku.

## Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tyverb

**Nezdvojnásobujte následující dávku**, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pouze užíjte další obvyklou dávku v obvyklém čase.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Závažná alergická reakce je** vzácný nežádoucí účinek (může se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientů) a může probíhat velmi rychle.

Příznaky mohou zahrnovat:

- kožní vyrážku (včetně svědivé kopřivky),
- neobvyklé sípání, nebo potíže s dýcháním,
- otok očních víček, rtů nebo jazyka,
- bolesti svalů a kloubů,
- kolaps nebo ztráta vědomí.

Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě **to sdělte svému lékaři**. Další tablety již neužívejte.

**Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou se objevit u více než 1 z 10 pacientů):

- průjem (který může vést ke ztrátě vody v organismu a může vést k závažnějším komplikacím). **Ihned oznamte svému lékaři, jestliže se u Vás objeví první příznaky průjmu (řídka stolice), protože je důležité okamžitě zahájit léčbu. Svému lékaři rovněž ihned oznamte, pokud se průjem zhorší.** *Na konci bodu 4 příbalové informace naleznete více informací, jak snížit riziko vzniku průjmu.*
- vyrážka, suchá kůže, svědění. **Oznamte svému lékaři, pokud dostanete vyrážku.** *Na konci bodu 4 příbalové informace naleznete více informací, jak snížit riziko výsevu vyrážky.*

**Další velmi časté nežádoucí účinky:**

- ztráta chuti k jídlu,
- pocit na zvracení,
- zvracení,
- únava, pocit slabosti,
- zažívací obtíže,
- zácpa,
- bolest v ústech/vředy v ústech,
- bolest břicha,
- poruchy spánku,
- bolest zad,
- bolest rukou a nohou,
- bolest kloubů nebo zad,
- kožní reakce projevující se na dlaních nebo chodidlech (zahrnující brnění, necitlivost, bolest, otok nebo zarudnutí),
- kašel, zkrácení dechu,
- bolest hlavy,
- krvácení z nosu,
- pocity horka na kůži (tzv. nával),
- neobvyklá ztráta vlasů nebo řídnutí vlasů.

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud Vás obtěžuje, **oznamte to svému lékaři.**

**Časté nežádoucí účinky** (mohou se objevit až u 1 z 10 pacientů):

- vliv na činnost srdce.

Ve většině případů, nebude účinek léčivého přípravku Tyverb na činnost srdce provázen žádnými příznaky. Pokud se u Vás příznaky objeví, budou mít pravděpodobně charakter nepravidelné srdeční činnosti a pocitu krátkého dechu.

- poruchy jater, které mohou vyvolat svědění, zežloutnutí očí nebo kůže (*žloutenka*), tmavou moč nebo bolest či nepříjemný pocit v pravé horní části břicha,
- poruchy nehtů – jako je bolestivá infekce a otok kutikuly (kůžička kryjící kořen nehtu),
- kožní trhliny (hluboké praskliny na kůži nebo popraskaná kůže).

**Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků.**

**Méně časté nežádoucí účinky** (mohou se objevit až u 1 ze 100 pacientů):

- léčbou navozený zánět plic, který se může projevit jako dušnost nebo kašel.  
**Pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků, oznamte to okamžitě svému lékaři.**

Další méně časté nežádoucí účinky zahrnují:

- změny krevních testů poukazující na poruchu funkce jater (obvykle mírnou a dočasnou).

**Vzácné nežádoucí účinky** (mohou se objevit až u 1 z 1000 pacientů):

- závažné alergické reakce (*viz začátek bodu 4*)

### **Četnost některých nežádoucích účinků není známá (z dostupných údajů ji nelze určit):**

- nepravidelný srdeční tep (změna elektrické aktivity srdce)
- závažná kožní reakce, která může zahrnovat: vyrážku, červenou kůži, puchýře na rtech, očích nebo ústech, olupování kůže, horečku nebo jakoukoli jejich kombinaci
- plicní arteriální hypertenze (vzestup krevního tlaku v tepnách (krevních cévách) plic)

### **Pokud se u Vás objeví jakékoli jiné nežádoucí účinky**

**Sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi**, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

### **Snížení rizika vzniku průjmu a výsevu vyrážky**

#### **Při léčbě přípravkem Tyverb může dojít ke vzniku závažného průjmu.**

Pokud se tak stane, dodržujte prosím následující režimová a dietní opatření:

- Pijte velké množství tekutin (8 až 10 sklenic denně), jako vodu, nápoje určené pro sportovce nebo jiné tekutiny podobného složení.
- Jezte nízkotučné, vysokobílkovinné potraviny namísto tučných nebo kořeněných jídel.
- Nejezte syrovou zeleninu, ale zeleninu upravenou tepelně. Před konzumací ovoce z něj odstraňte slupku.
- Vyvarujte se konzumace mléka a mléčných výrobků (včetně zmrzliny).
- Vyvarujte se užívání rostlinných doplňků stravy (některé mohou způsobovat průjem).

**Informujte svého lékaře**, pokud máte nadále průjem.

#### **Při léčbě přípravkem Tyverb může dojít k výsevu kožní vyrážky.**

Lékař bude při léčbě přípravkem Tyverb pravidelně kontrolovat stav Vaší kůže. Při péči o citlivou kůži:

- Myjte se prostředky bez obsahu mýdla.
- Používejte kosmetické výrobky bez parfémů a hypoalergenní prostředky osobní hygieny.
- Používejte ochranné kosmetické výrobky při opalování (ochranný faktor vyšší než 30).

**Informujte svého lékaře**, pokud se u Vás objeví kožní vyrážka.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Tyverb uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru nebo na lahvičce a na krabičce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Tyverb obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Tyverb je lapatinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje lapatinibum 250 mg (ve formě lapatinibi ditosilas monohydricus).
- Pomocnými látkami jsou: mikrokrystalická celulóza, povidon (K30), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát, hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), makrogol (400), polysorbát 80, žlutý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

### Jak přípravek Tyverb vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tyverb 250 mg, potahované tablety jsou oválné, bikonvexní, žluté potahované tablety, na jedné straně s vyraženým nápisem „GS XJG“.

Přípravek Tyverb je dodáván v blistrech nebo lahvičkách:

#### Balení přípravku Tyverb s blistry

Jedna krabička přípravku Tyverb obsahuje 70 nebo 84 tablet v hliníkových blistrech, jeden blister obsahuje 10 nebo 12 tablet. Blister je ve střední části perforován, aby mohl být rozdělen na dvě poloviny s obsahem denní dávky 5 tablet nebo 6 tablet, v závislosti na druhu balení.

Přípravek Tyverb je též dodáván ve vícečetném balení obsahujícím 140 tablet. Toto balení obsahuje dvě krabičky, každou o obsahu 70 tablet.

#### Balení přípravku Tyverb v lahvičkách

Přípravek Tyverb je také dostupný v lahvičkách vyrobených z umělé hmoty, které obsahují 70, 84, 105 nebo 140 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### Držitel rozhodnutí o registraci

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

**Výrobce**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D 90429 Norimberk  
Německo

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

Sandoz S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A  
540472 Targu Mures  
Rumunsko

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.