Инструкция
по медицинскому применению препарата
ТАЙВЕРБ/TYVERB

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Тайверб

Международное непатентованное название: лапатиниб/lapatinib

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит: *Активное вещество*: лапатиниб дитосилат моногидрат 405 мг (соответствует содержанию лапатиниба основания 250 мг).

Вспомогательные вещества: Целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), магния стеарат, краситель опадрай желтый (гипромеллоза, титана диоксид, железа оксид красный (Е172), железа оксид желтый (Е172), макрогол 400, полисорбат 80. .

Описание: таблетки овальной формы, двояковыпуклые, желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Одна сторона таблетки гладкая, на другой выгравирована надпись "GS XJG".

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство. Обратимый ингибитор тирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лапатиниб – это новый обратимый, селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и HER2+ /neu (human epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста человека) (ErbB2+) рецепторами. Отличается от других быстрообратимых ингибиторов тирозинкиназы более медленной диссоциацией с ErbB1 и с ErbB2 рецепторами (период диссоциации 50% лиганда из лиганд-рецепторного комплекса составляет приблизительно 300 мин).

Помимо собственной активности *in vitro* была показана аддитивная активность лапатиниба и 5-фторурацила (активный метаболит капецитабина) при использовании в комбинации на четырех линиях опухолевых клеток. Ингибирующий эффект оценивался на обработанных трастузумабом клетках. Лапатиниб продемонстрировал значительную активность на линиях иммортализованных опухолевых клеток в средах, содержащих трастузамаб, что показывает отсутствие перекрестной резистентности между двумя лигандами HER2+/neu (ErbB2+).

Исследования *in vitro* показали, что лапатиниб является субстратом для переносчиков BCRP (breast cancer resistance protein; белок резистентности рака молочной железы) - ABCGI (ATP-binding cassette subfamily **G1** - АТФ-связывающий кассетный транспортер G1), гликопротеина П и ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B1 - АТФ-связывающий кассетный транспортер B1). Также, *in vitro* лапатиниб оказывал ингибирующий эффект в отношении данных переносчиков. Клиническое значение этих эффектов и влияние на фармакокинетику других препаратов, а также препаратов, обладающих противоопухолевой активностью, пока не известно.

Клиническая эффективность и безопасность

Согласно результатам исследований лапатиниб является активным лекарственным препаратом, при его назначении в качестве монотерапии пациенткам с метастатическим раком молочной железы. Результаты исследования показали что сочетанное применение лапатиниба с капецитабином при лечении пациенток с ErbB2-позитивным распространенным раком молочной железы увеличивает время до прогрессии и достоверно и значимо снижает риск прогрессии заболевания.

Были выявлены тенденция к улучшению показателя выживаемости, и снижение риска летального исхода.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсорбция после приема внутрь неполная и вариабельная. Коэффициент вариабельности площади пика под кривой «концентрация – время» (AUC) составляет примерно от 50 до 100 %. Определяется в системном кровотоке в среднем через 0,25 часа (диапазон 0 – 1,5 часов) Максимальная концентрация лапатиниба в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 4 часа после приема.

C_{max} в равновесном состоянии при ежедневном приеме 1250 мг составляет в среднем 2.43 (1.57 - 3.77) мкг/мл, а AUC - 36.2 (23.4 - 56) мкг.час/мл.

Системная экспозиция лапатиниба увеличивается при приеме препарата одновременно с пищей. AUC возрастает в 3 и 4 раза, C_{max} приблизительно 2.5 и 3 раза выше при приеме с пищей с низким или высоким содержанием жиров, соответственно.

Связывание с белками плазмы крови и распределение

Лапатиниб обладает высокой степенью связывания (более чем 99%) с альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином плазмы крови.

Метаболизм

Лапатиниб подвергается интенсивному метаболизму, главным образом с помощью CYP3A4 и CYP3A5, в меньшей степени с CYP2C19 и CYP2C8 с образованием различных окисленных метаболитов.

Лапатиниб в клинически значимых концентрациях ингибирует CYP3A и CYP2C8 *in vitro*.

Лапатиниб незначительно ингибирует следующие микросомальные ферменты печени: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6.

У здоровых добровольцев, получающих кетоконазол (ингибитор CYP3A4) в дозе 200 мг 2 раза/сут, в течение 7 дней, системное распределение лапатиниба увеличивалось примерно в 3,6 раза, период полувыведения в 1,7 раза.

У здоровых добровольцев, получающих карбамазепин (индуктор CYP3A4) в дозе 100 мг 2 раза/сут, в течение 3 дней и 200 мг 2 раза/сут в течение 17 дней, системное распределение лапатиниба снижалось на 72%.

Выведение

Период полувыведения (T½) увеличивается дозозависимо при приеме однократных доз. Равновесное состояние достигается через 6 – 7 суток приема, T½ равновесного состояния составляет 24 часа.

В основном выводится кишечником – в среднем 27% в неизмененном виде, менее 2% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Особые популяции пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Маловероятно влияние нарушения функции почек на фармакокинетику лапатиниба.

Пациенты с нарушением функции печени:

Фармакокинетика лапатиниба изучалась при умеренных (индекс Чайлд-Пью 7-9, n=8) и тяжелых (индекс Чайлд-Пью >9, n=4) нарушениях функции печени. Маловероятно влияние нарушения функции почек на фармакокинетику лапатиниба. AUC лапатиниба после приема однократной дозы 100 мг увеличивается на 56% и 85% соответственно.

Показания к применению

Распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией ErbB2+ (HER2+), в составе сочетанной терапии с капецитабином, у больных, ранее получавших терапию, включавшую трастузумаб.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к лапатинибу или любому другому компоненту препарата.
Беременность и период кормления грудью.
Пожалуйста, обращайте внимание на информацию о имеющихся противопоказаниях по применению и информацию по безопасности препарата капецитабин, если он применяется в сочетании с лапатинибом.

С осторожностью

Состояния, которые могут приводить к левожелудочковой недостаточности.
Нарушения функции почек умеренной или тяжелой степени (индекс Чайлд-Пью 7 и выше).

Применение при беременности и лактации

Не известны случаи применения лапатиниба во время беременности. Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об использовании адекватной контрацепции, а также, прерывании наступившей беременности в период лечения лапатинибом.
Лапатиниб не обладал тератогенными свойствами в исследованиях на беременных мышах и кроликах но, в то же время, был причиной возникновения некоторых отклонений в развитии в дозах, токсичных для матери.
Неизвестно, выводится ли лапатиниб в грудное молоко. Во время терапии лапатинибом рекомендуется прекратить грудное вскармливания из-за возможного возникновения характерных нежелательных явлений у грудного ребенка.

Способ применения и дозы

Курс лечения лапатинибом может проводиться только специалистом, имеющим опыт в применении противоопухолевых препаратов.
Лапатиниб принимается в комбинации с капецитабином.
Рекомедуемая доза лапатиниба 1250 мг (пять таблеток) однократно в сутки, ежедневно.
Лапатиниб принимают за 1 час до еды или через 1 час после еды.
Пропущенные дозы лапатиниба не восполняются, т.е. принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами, не следует.

Рекомендуемая доза капецитабина – 2000 мг/ м ^{2}/сут, в 2 приёма (каждые 12 часов) ежедневно с 1 по 14 дни, каждые 21 день. Рекомендуется принимать капецитабин с едой или в течение 30 мин после еды.

Приостановление приема лапатиниба или уменьшение дозы

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления симптомов снижения фракции выброса левого желудочка до 3 степени или больше (по классификации нежелательных явлений Национального Онкологического Института), или в случае снижения ниже границы допустимой нормы. Лечение лапатинибом может быть возобновлено не ранее чем через 2 недели в меньшей дозе (1000 мг/сутки) и только если уровень фракции выброса левого желудочка находится в допустимых границах нормы.

Интерстициальный легочный процесс/пневмониты.

Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления легочных симптомов свидетельствующих о развитии интерстициального легочного процесса/пневмонита 3 степени или больше (по классификации нежелательных явлений Национального Онкологического Института),

Другие проявления токсичности препарата

Решение о прекращении применения или изменении дозирования препарата может быть принято, когда уровень развивающихся токсических эффектов больше или равен 2 степени по классификации нежелательных явлений Национального Онкологического Института. Лечение может быть начато снова с дозы 1250 мг/сут, если уровень токсических эффектов снизился до 1 степени и меньше. В случае повторного возникновения токсических эффектов доза лапатиниба должна быть снижена до 1000 мг/сут.

Дети: нет опыта применения

Пожилые пациенты: не отмечено различий в эффективности, переносимости и безопасности лапатиниба в зависимости от возраста

Пациенты с нарушением функции почек: не требуется коррекции режима дозирования

Пациенты с нарушением функции печени: недостаточно данных для формирования конкретных рекомендаций по коррекции режима дозирования

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Безопасность лапатиниба оценивалась как при монотерапии, так и при сочетанном применении с капецитабином.

Частота возникновения нежелательных явлений классифицировалась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10) иногда (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные случаи.

Монотерапия лапатинибом

Со стороны метаболизма
Очень часто анорексия

Со стороны сердечно-сосудистой системы
Часто Снижение фракции выброса левого желудочка (90% - асимптоматическое). Разрешалось спонтанно у 60% пациентов после отмены препарата. Симптоматическое наблюдалось у 0.1% пациентов, симптомы включали: диспноэ, сердечную недостаточность, ощущение сердцебиения)

Со стороны дыхательной системы
Иногда: Интерстициальный легочный процесс/пневмонит

Со стороны желудочно-кишечного тракта
Очень часто диарея (которая может приводить к дегидратации), тошнота, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей
Иногда: гипербилирубинемия

Со стороны кожи и ее придатков
Очень часто сыпь (включая акне)

Со стороны организма в целом
Очень часто слабость

Лапатиниб в комбинации с капецитабином
Дополнительно к выше описанным, следующие нежелательные реакции наблюдались на фоне сочетанного применения лапатиниба и капецитабина с частотой выше 5%, по сравнению с монотерапией капецитабином.

Со стороны желудочно-кишечного тракта
Очень часто диспепсия

Со стороны кожи и ее придатков
Очень часто Сухость кожи

Наблюдавшиеся с одинаковой частотой в группе лапатиниб + капецитабин и в группе капецитабина:

Со стороны желудочно-кишечного тракта
Очень часто Стоматит, запор, боли в абдоминальной области

Со стороны кожи и ее придатков
Очень часто Ладонно-подошвенная эритродизестезия

Со стороны печени и желчевыводящих путей
Очень часто гипербилирубинемия

Со стороны организма в целом
Очень часто Воспаление слизистой оболочки (мукозит)

Со стороны костно-мышечной системы

Очень часто	Боли в спине и конечностях

Со стороны центральной нервной системы

Часто	Головная боль
Очень часто	бессонница

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Максимальная суточная доза в исследованиях составляла 1800 мг.

Более частый прием препарата может приводить к повышению концентраций лапатиниба в сыворотке крови, поэтому не следует принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами.

Симптомы и признаки:

Зарегистрировано одно сообщение о приеме 3000 мг лапатиниба в течение 10 дней и развившейся диарее 3 степени и рвоте на 10 день. Симптомы разрешились после внутривенной регидратации и отмены терапии. Специфического антидота к лапатинибу не существует.

Лечение

Симптоматическая терапия. Гемодиализ не эффективен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.

Ингибиторы или индукторы CYP3A могут влиять на фармакокинетику лапатиниба. При одновременном применении лапатиниба и известных ингибиторов CYP3A (например, кетоконазол, итраконазол, грейпфрутовый сок) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями. При необходимости одновременного назначения пациенту сильного CYP3A4 ингибитора необходимо уменьшить дозу лапатиниба до 500мг/сут, рассчитанной так, чтобы скорректировать AUC лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без ингибиторов. Однако, в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба при такой коррекции дозы у пациентов, получающих мощный CYP3A4 ингибитор. После отмены сильного ингибитора, только после выведения его из организма, спустя приблизительно 1 неделю следует вновь увеличивать дозу лапатиниба до рекомендованной.

При одновременном применении лапатиниба и известных индукторов CYP3A4 (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин) и необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями.

При необходимости одновременного назначения пациенту сильного CYP3A4 индуктора дозу лапатиниба необходимо подбирать основываясь на переносимости, постепенно повышая ее с 1250мг/сут до 4500мг/сут. Эта доза рассчитывается так, чтобы скорректировать AUC лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без индукторов. Однако, в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба у пациентов, получающих сильный CYP3A4 индуктор. После отмены сильного индуктора, только спустя приблизительно 2 недели следует вновь уменьшить дозу лапатиниба до рекомендованной.

Лапатиниб ингибирует *in vitro* CYP3A4 и CYP2C8 в клинически значимых концентрациях. Необходима осторожность при одновременном назначении лапатиниба и препаратов с узким терапевтическим диапазоном, являющихся субстратами этих ферментов.

Лапатиниб является субстратом для транспортных белков гликопротеин П и BCRP. Ингибиторы и индукторы данных белков могут изменять действие и/или распределение лапатиниба.

Лапатиниб ингибирует транспортные белки гликопротеин П, BCRP and OATP1B1 in vitro. Клиническое значение данных эффектов не изучалось, но не исключено, что лапатиниб может влиять на фармакокинетику субстратов гликопротеин П (например, дигоксина), BCRP (например, топотекана) и OATP1B1 (например, розувастатина).

Сочетанное применение лапатиниба с капецитабином или трастузумабом не влияет на фармакокинетические параметры препаратов.

Биодоступность лапатиниба зависит от приема пищи.

Особые указания

Лечение лапатинибом следует проводить только под контролем специалиста, имеющего опыт проведения химиотерапии.

Перед началом лечения необходимо обязательно определять уровень фракции выброса левого желудочка. Контроль за уровнем фракции выброса левого желудочка должен быть продолжен во время лечения лапатинибом, чтобы не допустить его снижения ниже пределов допустимых значений. Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае снижения фракции выброса до 3 степени или больше, или в случае снижения ниже границы допустимой нормы. Лечение лапатинибом может быть возобновлено не ранее чем через 2 недели в меньшей дозе (1000 мг/сутки и только если уровень фракции выброса левого желудочка находится в допустимых границах нормы. Постоянное снижение фракции выброса левого желудочка в течение 9 недель лечения, как правило, ограничивает длительность проводимой терапии.

Имеются сообщения о случаях развития интерстициального легочного процесса и пневмонита в связи с приемом лапатиниба. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет возникновения легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициального легочного процесса/пневмонита.

Рекомендуется назначение антидиарейных препаратов при первом развитии симптомов. При диарее тяжелой степени может потребоваться назначение электролитов и жидкости для предупреждения дегидратации (перорально или внутривенно), приостановление приема лапатиниба или отмена препарата.

Женщинам и мужчинам во время терапии лапатинибом и как минимум в течение 3-х месяцев после ее окончания необходимо использовать надежные методы контрацепции.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Механизм действия лапатиниба позволяет предположить отсутствие влияния на способности к концентрации внимания. Тем не менее, следует учитывать общее клиническое состояние пациента и возможное развитие нежелательных явлений при оценке способностей к управлению автомобилем и работе с механизмами, требующих быстроты реакции.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 250 мг. По 10 таблеток в блистер из двойной алюминиевой фольги.

Каждый блистер перфорирован разделительной линией на 2 части. В каждой из частей находится по 5 таблеток.

По 7 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 2 картонные пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Глаксо Вэллком Оперэйшенс, Великобритания

Юридический адрес: Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom / Глаксо Вэллком Оперэйшенс, Великобритания, SG12 0DJ, Хертфордшир, Вэа, Прайори Стрит.

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

121614, г.Москва, ул. Крылатская, д.17, Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корп.3, 5 эт.

Тел: (095)777-89-00

Факс: (095)777-89-04

И. о. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Координатор отдела регуляторных отношений С.А. Чекалова

ГлаксоСмитКляйн Трейдинг