ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению

ПРЕПАРАТА

ТАЙВЕРБ / TYVERB

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

Регистрационный номер: **ЛСР-000782/08**

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Изменение № 2

Срок введения Изменения с "15" 02 2010 г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Фармакодинамика	***Фармакодинамика***
Лапатиниб - это новый обратимый, селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста, ErbBl) 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 ErbBl 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 **GI** - АТФ-связывающий кассетный транспортер G1), гликопротеина П и ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily **Bl** -	Лапатиниб - это новый обратимый, селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста, ErbBl) 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 ErbBl 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 трастузумаб, 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), Р-гликопротеина и ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily **B1** -

58228

АТФ-связывающий кассетный транспортер Bl). 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.	АТФ-связывающий кассетный транспортер Bl). 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 неизвестно.
Клиническая эффективность и безопасность	***Клиническая эффективность и безопасность***
	Сочетанная терапия лапатинибом и капецитабином
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.	Согласно результатам исследований лапатиниб является активным **веществом**, 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, достоверно и значимо снижает риск прогрессии заболевания. Были выявлены тенденции к улучшению показателя выживаемости и снижению риска летального исхода.
	Комбинация лапатиниба и летрозола **Согласно результатам исследований применения лапатиниба в комбинации с летрозолом для лечения положительной по эстрогеновым и/или прогестероновым рецепторам распространенной или метастазирующей опухоли молочной железы с гиперэкспрессией HER2 у женщин в постменопаузе, была доказана эффективность комбинации лапатиниба и летрозола по сравнению с монотерапией летрозолом в отношении показателя безрецидивной выживаемости и клинического ответа на лечение.**
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	***Фармакокинетика*** *Всасывание* Абсорбция после приема внутрь неполная и вариабельная. Коэффициент вариабельности площади под кривой «концентрация - время» (AUC) составляет **около 70%**. Определяется в системном кровотоке в среднем через 0,25 часа (диапазон 0-1,5 ч). Максимальная

58228

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-1кислым 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 ($T_{1/2}$) увеличивается дозозависимо при приеме однократных доз. Равновесное состояние достигается через 6-7 суток приема, $T_{1/2}$ 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.	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 х час/мл. Системная экспозиция лапатиниба увеличивается при приеме препарата одновременно с пищей. AUC возрастает в 3 и 4 раза, C_{max} приблизительно в 2,5 и 3 раза выше при приеме с пищей с низким или высоким содержанием жиров, соответственно. *Связь 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 **изоферментами** CYP3A4 и CYP3A5, в меньшей степени **изоферментами** CYP2C19 и CYP2C8 с образованием различных окисленных метаболитов. Лапатиниб в клинически значимых концентрациях ингибирует **изоферменты** CYP3A и CYP2C8 *in vitro*. Лапатиниб незначительно ингибирует следующие микросомальные ферменты печени: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. У здоровых добровольцев, получающих кетоконазол (ингибитор **изофермента** 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 **изофермента** 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 ($T_{1/2}$) увеличивается дозозависимо при приеме однократных доз. Равновесное состояние достигается через 6-7 суток приема, $T_{1/2}$ равновесного состояния составляет 24 часа. В основном выводится кишечником - в среднем 27% в неизмененном виде, менее 2% принятой дозы выводится почками в

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.	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 **(n=8)** и тяжелых **(n=4)** нарушениях функции печени. AUC лапатиниба после приема однократной дозы 100 мг **внутрь** увеличивается на 56% и 85% **у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени,** 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.	**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** **- Распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией HER2:** в составе сочетанной терапии с капецитабином у **пациентов** с распространенной и/или метастазирующей опухолью молочной железы с гиперэкспрессией HER2, ранее получавших терапию, включавшую **атрациклины, таксаны и** трастузумаб. **- Гормоночувствительная распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией HER2:** **в комбинации с ингибитором ароматазы для лечения пациентов с гормоночувствительной распространенной и/или метастазирующей опухолью молочной железы с гиперэкспрессией HER2.**
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.	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к лапатинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. **Детский возраст (отсутствие опыта применения).**
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Состояния, которые могут приводить к левожелудочковой недостаточности. Нарушения функции почек умеренной или тяжелой степени (индекс Чайлд-Пью 7 и выше).	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** ▪ Состояния, которые могут приводить к левожелудочковой недостаточности. ▪ Нарушения функции **печени** умеренной или тяжелой степени (7 баллов и более по шкале Чайлд-Пью).

	▪ **Возраст старше 65 лет.** ▪ **Тяжелая почечная недостаточность.** ▪ **Следует избегать одновременного приема с индукторами или мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, грейпфрутовым соком.** ▪ **Одновременный прием с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4.** ▪ **Следует избегать одновременного приема с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном.** ▪ **Следует избегать одновременного приема с лекарственными препаратами, повышающими pH желудочного сока (снижение растворимости и абсорбции лапатиниба).**
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.	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Лапатиниб принимают за 1 час до еды или через 1 час после еды. **Рекомендуемую суточную дозу нельзя делить на приемы.** Пропущенные дозы лапатиниба не восполняются, т.е. принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами, не следует. ***Распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией HER2:*** **Рекомендуемая доза лапатиниба 1250 мг (пять таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с капецитабином.** 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 пищей или в течение 30 мин после приема пищи. ***Гормоночувствительная распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией HER2:*** **Рекомендуемая доза лапатиниба 1500 мг (шесть таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с ингибитором ароматазы.** **Рекомендуемая доза летрозола, ингибитора ароматазы, при сочетанном приеме с лапатинибом, составляет 2,5 мг однократно в сутки. В случае если лапатиниб назначен**

	в комбинации с другим ингибитором ароматазы, необходимо изучить режим дозирования соответствующего альтернативного препарата.
Приостановление приема лапатиниба или уменьшение дозы	***Приостановление приема лапатиниба или уменьшение дозы (все показания)***
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.	*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.	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 США) 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 **при назначении с капецитабином и 1250 мг/сутки при назначении с ингибитором ароматазы**) и только если фракция выброса левого желудочка находится в **пределах** нормы.
Интерстициальный легочный процесс/пневмониты.	*Интерстициальная **болезнь легких/** 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),	Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициальной **болезни легких/** пневмонита 3 степени или **выше** (по классификации нежелательных явлений Национального онкологического института США).
Другие проявления токсичности препарата	***Прочие** 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.	Решение о прекращении применения или изменении дозирования препарата может быть принято, когда **выраженность** развивающихся токсических эффектов **выше** или равна 2 степени по классификации нежелательных явлений Национального онкологического института США. Лечение может быть начато снова с дозы 1250 мг/сут **в случае комбинации с капецитабином или 1500 мг/сут в случае комбинации с ингибитором ароматазы**, если **выраженность** токсических эффектов снизилась до 1 степени и **ниже**. В случае повторного возникновения токсических эффектов доза лапатиниба должна быть снижена до 1000 мг/сут **в комбинации с**

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	**капецитабином и 1250 мг/сут в комбинации с ингибитором ароматазы.** *Дети:* нет опыта применения. *Пожилые пациенты:* недостаточно данных о применении лапатиниба пациентами старше 65 лет. *Пациенты с нарушением функции почек:* не требуется коррекции режима дозирования. Нет опыта применения лапатиниба пациентами с тяжелыми нарушениями функции почек. *Пациенты с нарушением функции печени:* следует с осторожностью назначать лапатиниб. **У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) необходимо снижать дозу лапатиниба. Уменьшение дозы с 1250 мг/сут до 750 мг/сут или с 1500 мг/сут до 1000 мг/сут у таких пациентов приводит к нормализации AUC. При развитии тяжелых проявлений гепатотоксичности необходима отмена препарата, повторное назначение недопустимо.**
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ 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*	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Безопасность лапатиниба оценивалась как при монотерапии, так и при сочетанном применении с капецитабином, **а также в комбинации с летрозолом**. Частота возникновения нежелательных явлений классифицировалась следующим образом: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10) **нечасто** (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные случаи. ***Монотерапия лапатинибом*** *Со стороны **обмена веществ и питания:*** **о**чень часто – анорексия. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - снижение фракции выброса левого желудочка **наблюдалось примерно у 1% пациентов: 75% - бессимптомное течение**. Разрешалось спонтанно у 60% пациентов после отмены препарата. Симптоматическое **течение** наблюдалось у **0,2%** пациентов; симптомы включали: **одышку**, сердечную недостаточность, сердцебиение. *Со стороны дыхательной системы*: **нечасто -**

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, повышение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы. *Со стороны кожи и ее придатков* Очень часто сыпь (включая акне) *Со стороны организма в целом* Очень часто слабость	интерстициальная **болезнь легких/** пневмонит. *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - диарея (которая может приводить к дегидратации, **однако, в большинстве случаев диарея 1 или 2 степени не приводила к отмене препарата**), тошнота, рвота. *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* **нечасто** - гипербилирубинемия, **гепатотоксичность.** **Повышение концентрации билирубина возможно вследствие угнетения лапатинибом конъюгации в печени OATP1B1 (полипептид, переносящий органические анионы 1B1) или угнетения выделения билирубина с желчью посредством P-гликопротеина или BCRP.** *Со стороны кожи и* ***подкожно-жировой клетчатки:*** очень часто - сыпь (включая **акнеиформный дерматит, в большинстве случаев проходящий, не требующий отмены препарата); часто – поражение ногтей, включая паронихию.** ***Со стороны иммунной системы:*** **редко – реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию.** *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	***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* ***подкожно-жировой клетчатки:*** очень часто - сухость кожи. ***Нежелательные реакции регистрировавшиеся при применении лапатиниба в комбинации с летрозолом с разницей в частоте встречаемости выше 5% по сравнению с монотерапией летрозолом:*** ***Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*** **очень часто – носовое кровотечение.** ***Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:*** **очень часто – алопеция, сухость кожи.**

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 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 При необходимости одновременного назначения пациенту сильного CYP3A4 индуктора дозу лаштиниба 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.	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ** Ингибиторы или индукторы **изофермента** CYP3A могут влиять на фармакокинетику лапатиниба. При одновременном применении лапатиниба и некоторых ингибиторов **изофермента** CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, грейпфрутового сока) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями. При необходимости одновременного назначения пациенту **мощного ингибитора изофермента** CYP3A4 необходимо уменьшить дозу лапатиниба до 500 мг/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 **ингибитор изофермента** CYP3A4. После отмены **мощного** ингибитора, только после выведения его из организма, спустя приблизительно 1 неделю следует вновь увеличивать дозу лапатиниба до При одновременном применении лапатиниба и известных индукторов **изофермента** CYP3A4 (например, рифампицина, карбамазепина, фенитоина) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными При необходимости одновременного назначения пациенту **мощного** индуктора **изофермента** CYP3A4 дозу лапатиниба необходимо подбирать основываясь на переносимости, постепенно повышая ее с 1250 мг/сут до 4500 мг/сут **или с 1500 мг/сут до 5500 мг/сут**. Эта доза рассчитывается так, чтобы скорректировать AUC лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без индукторов **изофермента CYP3A4**. Однако в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба у пациентов, получающих сильный индуктор **изофермента** CYP3A4. После отмены **мощного** индуктора

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.	**изофермента**, только спустя приблизительно 2 недели следует вновь уменьшить дозу лапатиниба до рекомендованной. Лапатиниб ингибирует *in vitro* **изоферменты** 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 Р-гликопротеина и BCRP. Ингибиторы и индукторы данных белков могут изменять **активность** и/или распределение лапатиниба. Лапатиниб ингибирует транспортные белки Р-гликопротеин, BCRP и OATP1B1 *in vitro*. Клиническое значение данных эффектов не изучалось, но не исключено, что лапатиниб может влиять на фармакокинетику субстратов Р-гликопротеина (например, дигоксина), BCRP (например, топотекана) и OATP1B1 (например, розувастатина). Сочетанное применение лапатиниба с капецитабином, **летрозолом** 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	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Лечение лапатинибом следует проводить только под контролем специалиста, имеющего опыт **применения противоопухолевых препаратов.** Перед началом лечения необходимо обязательно определять фракцию выброса левого желудочка. Контроль 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 нормы. Лечение лапатинибом может быть возобновлено не ранее чем через 2 недели в меньшей дозе (1000 мг/сутки) и только если фракция выброса левого желудочка находится в допустимых границах нормы. Постоянное снижение

находится в допустимых границах нормы. Постоянное снижение фракции выброса левого желудочка в течение 9 недель лечения, как правило, ограничивает длительность проводимой терапии.	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 а связи с приемом лапатиниба. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет возникновения легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициального легочного процесса/пневмонита.	Имеются сообщения о случаях развития интерстициальной **болезни легких** и пневмонита в связи с приемом лапатиниба. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет возникновения легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициальной **болезни легких/** 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.	Рекомендуется назначение противодиарейных 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.	Женщинам и мужчинам во время терапии лапатинибом и как минимум в течение 3-х месяцев после ее окончания необходимо использовать надежные методы контрацепции.
Применение лапатиниба сопровождается гепатотоксичностью, которая редко может быть тяжелой. Функцию печени (уровень аминотрансфераз, билирубина и щелочной фосфатазы) следует контролировать до начала лечения, а затем ежемесячно, либо по клиническим показаниям. Лечение лапатинибом следует прекратить при тяжелом изменении функции печени; таким пациентам повторное лечение Тайвербом не назначается. Известны случаи гепатотоксичности при назначении иных ингибиторов тирозинкиназы.	**Проявления гепатотоксичности (активность аланинаминотрасферазы или аспартатаминотрансферазы, превышающая верхнюю границу нормы в 3 раза; содержание общего билирубина, превышающее верхнюю границу нормы в 1,5 раза) наблюдались в клинических исследованиях (менее 1% пациентов) и в послерегистрационном периоде. Гепатотоксичность может быть тяжелой. Случаи с летальным исходом были зарегистрированы, хотя причинно-следственная связь с приемом лапатиниба не была установлена. Гепатотоксичность может развиваться в течение от нескольких дней до нескольких месяцев после начала терапии. Необходимо проводить контроль лабораторных показателей функции печени (аминотрансферазы, билирубина и щелочной фосфатазы) до начала терапии, далее каждые 4-6 недель в течение курса лечения по клиническим показаниям. При возникновении тяжелых нарушений функции печени необходима отмена**

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 реакций.**	**лапатиниба, повторное назначение препарата недопустимо.** **При назначении лапатиниба пациентам с сопутствующими тяжелыми нарушениями функции печени рекомендовано снижение дозы лапатиниба.** **Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не изучалось. Исходя из механизма действия лапатиниба, нельзя предположить неблагоприятное влияние препарата на такую деятельность. Однако следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочных эффектов лапатиниба.**

Менеджер отдела регуляторных отношений

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Старкова Н.С.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА