ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению

ПРЕПАРАТА

ТАЙВЕРБ / TYVERB

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

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

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Изменение № 3

Срок введения Изменения с "09" 04 2010 г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	**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:* **Бессимптомные и симптоматические признаки передозировки отмечались у пациентов, принимавших лапатиниб. Наблюдавшиеся симптомы включали последствия, связанные с побочными действиями, и, в некоторых случаях, изъязвление кожи, синусовую тахикардию (тем не менее, с нормальной ЭКГ) и/или поражение слизистой оболочки.** *Лечение* Симптоматическая терапия. Гемодиализ не эффективен. **Лечение должно быть назначено врачом или, если применимо, соответствовать принятым рекомендациям.**
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	**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 рекомендованной. 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 нежелательными реакциями. 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 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.	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 рекомендованной. 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 нежелательными реакциями. 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 изофермента, только спустя приблизительно 2 недели следует вновь уменьшить дозу лапатиниба до рекомендованной. Лапатиниб ингибирует *in vitro* изофермент CYP3A4 в клинически значимых концентрациях. **Одновременное применение лапатиниба с перорально назначаемым мидазоламом приводит к повышению AUC мидазолама примерно на 45%. При внутривенном введении мидазолама не**

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.	**обнаруживалось клинически значимого повышения AUC.** Необходима осторожность при одновременном назначении лапатиниба с **перорально назначаемыми** препаратами с узким терапевтическим диапазоном, являющимися субстратами **изофермента CYP3A4**. **Лапатиниб ингибирует CYP2C8 *in vitro* в клинически значимых концентрациях. Следует с осторожностью назначать лапатиниб при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами CYP2C8.** **Одновременное применение лапатиниба с внутривенно вводимым паклитакселом повышает воздействие паклитаксела на 23% в связи с ингибированием лапатинибом CYP2C8 и/или Р-гликопротеином (Pgp). Повышение частоты встречаемости и выраженности диареи и нейтропении наблюдалось при использовании комбинации лапатиниба и паклитаксела в клинических исследованиях. Рекомендуется с осторожностью назначать лапатиниб одновременно с паклитакселом.** **Одновременное применение лапатиниба с внутривенно вводимым доцетакселом не оказывало значительного влияния на AUC или C_{max} каких-либо активных веществ. Однако отмечалось повышение частоты возникновения вызванной доцетакселом нейтропении.** **Одновременное применение лапатиниба с иринотеканом (при введении в рамках схемы лечения FOLFIRI) приводило к повышению AUC SN-38, активного метаболита иринотекана, примерно на 40%. Точный механизм данного взаимодействия неизвестен. Рекомендуется с осторожностью назначать лапатиниб одновременно с иринотеканом.** Лапатиниб является субстратом для транспортных белков Pgp и BCRP **(белок резистентности к раку молочной железы).** Ингибиторы и индукторы данных белков могут изменять активность и/или распределение лапатиниба. **Лапатиниб ингибирует транспортный белок Pgp *in vitro* в клинически значимых**

	концентрациях. Одновременное применение лапатиниба с перорально вводимым дигоксином приводит к повышению AUC дигоксина примерно на 98%. Следует с осторожностью назначать лапатиниб при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами Pgp. Лапатиниб ингибирует транспортные белки BCRP и OATP1B1 *in vitro*. Клиническое значение данных эффектов не изучалось, но не исключено, что лапатиниб может влиять на фармакокинетику субстратов 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.

Менеджер отдела регуляторных отношений

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Старкова Н.С.

«11» августа 2010 г.