МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000782/08-261212
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТАЙВЕРБ / TYVERB

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

Глаксо Вэллком Оперэйшенс, Великобритания

Изменение № 7

Дата внесения Изменения «___» 261212 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ***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	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** *Механизм действия* Лапатиниб — это новый обратимый, селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и HER2 (human epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2) рецепторами. Отличается от других быстрообратимых ингибиторов тирозинкиназы более медленной диссоциацией с ErbB1 и 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

Старая редакция	Новая редакция
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 — АТФ-связывающий кассетный транспортер Bl). Также, *in vitro* лапатиниб оказывал ингибирующий эффект в	фторурацила (активный метаболит капецитабина) при использовании в комбинации на четырех линиях опухолевых клеток. Ингибирующий эффект оценивался на обработанных трастузумабом клетках. **Комбинация лапатиниба и трастузумаба может обеспечить аддитивный механизм действия, а также возможные непараллельные механизмы преодоления резистентности к анти-HER2 терапии.** Лапатиниб продемонстрировал значительную активность на линиях **HER2-позитивных** опухолевых клеток в средах, содержащих трастузумаб, **и в комбинации с трастузумабом проявлял в данных клеточных линиях синергичное действие. Эти результаты демонстрируют** отсутствие перекрестной резистентности между двумя лигандами **рецептора** HER2 (ErbB2). **Фармакокинетика** *Всасывание* Абсорбция лапатиниба после приема внутрь неполная и вариабельная. Коэффициент вариабельности площади под **фармакокинетической** кривой «концентрация — время» (AUC) составляет **от 50 % до 100 %**. Лапатиниб определяется в системном кровотоке в среднем через 0,25 часа (диапазон 0–1,5 ч). 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–

Старая редакция	Новая редакция
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*** ***Сочетанная терапия лапатинибом и капецитабином*** 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	3,77) мкг/мл, а AUC — 36,2 (23,4–56,0) мкг × час / мл. Системная экспозиция лапатиниба увеличивается при приеме препарата одновременно с пищей. При приеме с пищей с низким **(5 % жира или 500 калорий)** или высоким **(50 % жира или 1000 калорий)** содержанием жиров AUC возрастает в 3 и 4 раза (C_{max} — приблизительно в 2,5 и 3 раза), соответственно. *Распределение* Лапатиниб обладает высокой степенью связывания (более чем 99 %) с альбумином и альфа$_1$-кислым гликопротеином плазмы крови. Исследования *in vitro* показали, что лапатиниб является субстратом для переносчиков BCRP (белок резистентности рака молочной железы, ABCG2 — АТФ-связывающий кассетный транспортер G2) и Р-гликопротеина (ABCB1 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 неизвестно. Лапатиниб незначительно ингибирует транспортер органических анионов (OAT) или транспортер органических катионов (OCT). *Метаболизм* Лапатиниб подвергается интенсивному метаболизму, главным образом, изоферментами CYP3A4 и CYP3A5, в меньшей степени —

Старая редакция	Новая редакция
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 под кривой «концентрация - время» (AUC) составляет около 70%. Определяется в системном кровотоке в среднем через 0,25 часа (диапазон 0-1,5 ч). 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 х час/мл. Системная экспозиция лапатиниба увеличивается при приеме препарата одновременно с пищей. AUC возрастает в 3 и 4 раза, C_{max}	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 лапатиниба ($T_{1/2}$) увеличивается дозозависимо при приеме однократных доз. Равновесное состояние достигается через 6-7 суток приема лапатиниба, $T_{1/2}$ равновесного состояния составляет 24 часа. Лапатиниб в основном выводится через кишечник: в среднем 27 % **(от 3 % до 67 %)** в неизмененном виде, менее 2 % принятой дозы выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов. **Особые группы пациентов**

Старая редакция	Новая редакция
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.	*Пациенты с нарушением функции почек* **Фармакокинетика лапатиниба у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе, специально не изучалась. Однако** маловероятно влияние нарушения функции почек на фармакокинетику лапатиниба, **т.к. почками выводится менее 2 % введенной дозы (в виде лапатиниба и его метаболитов).** *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 приблизительно на 56 % и 85 % у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени, соответственно. **Назначать лапатиниб пациентам с нарушением функции печени необходимо с осторожностью. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью в анамнезе рекомендуется снижение дозы лапатиниба. Необходима отмена терапии лапатинибом, без последующего возобновления его применения, пациентам с тяжелой гепатотоксичностью, развившейся на фоне его применения.**

Старая редакция	Новая редакция
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 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	

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	**ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ** **Местно-распространенный или метастатический рак** молочной железы с гиперэкспрессией HER2: • **в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклин и таксан, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшимся по поводу метастатического рака.** Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2: • **в комбинации с трастузумабом у пациентов, у которых имело место прогрессирование рака на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшимся по поводу метастатического рака.** **Гормон-рецептор-позитивный метастатический рак** молочной железы с гиперэкспрессией HER2: • в комбинации с ингибитором ароматазы у пациентов в постменопаузе.

Старая редакция	Новая редакция
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,	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** **Препарат Тайверб** 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. ***Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2*** *В комбинации с капецитабином* Рекомендуемая доза лапатиниба **составляет** 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 день каждого 21 дневного цикла терапии. Рекомендуется принимать капецитабин с пищей или в течение 30 мин после приема пищи. ***В комбинации с трастузумабом*** **Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1000 мг (четыре таблетки) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с трастузумабом.** **Рекомендуемая доза трастузумаба — 4 мг/кг, в виде внутривенной нагрузочной дозы, затем 2 мг/кг внутривенно один раз в неделю.** ***Гормон-рецептор-позитивный метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2*** Рекомендуемая доза лапатиниба **составляет** 1500 мг (шесть таблеток) однократно в сутки,

Старая редакция	Новая редакция
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*** *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* ***Приостановление приема лапатиниба или уменьшение дозы (все показания)*** *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 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	ежедневно в комбинации с ингибитором ароматазы. Рекомендуемая доза летрозола (одного из возможных препаратов-ингибиторов ароматаз) при приеме **в комбинации** с лапатинибом составляет 2,5 мг однократно в сутки, ежедневно. В случае, если лапатиниб назначен в комбинации с другим ингибитором ароматазы, необходимо изучить режим дозирования соответствующего препарата данной группы. ***Приостановление приема лапатиниба или уменьшение дозы (все показания)*** *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* **Терапия** лапатинибом должна быть прекращена в случае появления симптомов снижения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до 3 степени или больше (согласно общим критериям токсичности 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 (**уменьшенной** с 1000 мг/сут до 750 мг/сут при назначении комбинации **с трастузумабом**, с 1250 мг/сут до 1000 мг/сут при назначении комбинации с капецитабином или с 1500 мг/сут до 1250 мг/сут при назначении с ингибитором ароматазы), **если** ФВЛЖ находится в пределах нормы, **и у пациента отсутствуют симптомы сердечной недостаточности. По имеющимся данным, большая часть случаев снижения ФВЛЖ происходит в течение первых**

Старая редакция	Новая редакция
если фракция выброса левого желудочка находится в пределах нормы. *Интерстициальная болезнь легких/ пневмониты:* 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). *Прочие проявления токсичности препарата:* 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	**12 недель лечения, однако пока недостаточно данных о длительном воздействии лапатиниба.** *Интерстициальная болезнь легких / пневмониты* Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициальной болезни легких / пневмонита 3-й степени или выше (согласно общим критериям токсичности Национального онкологического института США). *Прочие проявления токсичности препарата* Решение о прекращении **или изменении режима дозирования** препарата может быть принято, когда выраженность развивающихся токсических эффектов выше или равна 2-й степени (согласно общим критериям токсичности Национального онкологического института США). Лечение может быть **возобновлено** с дозы **1000 мг/сут при назначении в комбинации с трастузумабом**, 1250 мг/сут при назначении в комбинации с капецитабином или 1500 мг/сут при назначении в комбинации с ингибитором ароматазы, если выраженность токсических эффектов уменьшилась до 1-й степени и ниже. В случае повторного возникновения токсических эффектов доза лапатиниба должна быть снижена **с 1000 мг/сут до 750 мг/сут при назначении в комбинации с трастузумабом**, с 1250 мг/сут до 1000 мг/сут при назначении в комбинации с капецитабином или с 1500 мг/сут до 1250 мг/сут. при назначении в комбинации с ингибитором ароматазы.

Старая редакция	Новая редакция
токсических эффектов доза лапатиниба должна быть снижена до 1000 мг/сут в комбинации с 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.	**Особые группы пациентов** *Дети* Нет опыта применения. *Пациенты пожилого возраста* Недостаточно данных о применении лапатиниба пациентами старше 65 лет. *Пациенты с нарушением функции почек* Нет опыта применения лапатиниба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, **однако маловероятно, что будет требоваться коррекция режима дозирования в связи с тем, что менее 2 % введенной дозы выводится почками**. *Пациенты с нарушением функции печени* **Лапатиниб метаболизируется в печени. Умеренные и тяжелые нарушения функции печени ассоциированы с повышением AUC на 56 % и 85 %, соответственно**. Следует с осторожностью назначать лапатиниб **пациентам с нарушением функции печени**. 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 **(при назначении в комбинации с капецитабином)** или с 1500 мг/сут до 1000 мг/сут **(при применении в комбинации с ингибитором ароматазы)** у таких пациентов приводит к нормализации AUC. При развитии тяжелых проявлений гепатотоксичности **во время применения лапатиниба** необходима отмена препарата, повторное назначение недопустимо.

Старая редакция	Новая редакция
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:* очень 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 - интерстициальная болезнь легких/ пневмонит.	**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ** Безопасность лапатиниба оценивалась **в ходе клинических исследований** как при монотерапии, так и при применении **в комбинации** с трастузумабом, капецитабином и летрозолом. **Пострегистрационные данные соответствуют данным, полученным в ходе клинических исследований.** Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). ***Монотерапия лапатинибом*** *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* Очень часто: анорексия. *Нарушения со стороны сердца* Часто: снижение **ФВЛЖ** отмечалось приблизительно у 1 % пациентов, **получавших лапатиниб, и протекало бессимптомно более чем в 70 % случаев. После отмены лапатиниба, более чем в 70 % случаев наблюдались нормализация или улучшение со стороны ФВЛЖ. Симптомное снижение ФВЛЖ наблюдалось приблизительно у 0,3 %**

Старая редакция	Новая редакция
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 Р-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***	**пациентов, получавших лапатиниб. Нежелательные явления, наблюдавшиеся при этом, включали одышку, сердечную недостаточность, сердцебиение.** *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* Нечасто: интерстициальная болезнь легких / пневмонит. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* Очень часто: диарея (которая может приводить к дегидратации, однако, в большинстве случаев диарея 1-й или 2-й степени не приводила к отмене препарата), тошнота, рвота. *Нарушения 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 Р-гликопротеина или BCRP. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* Очень часто: сыпь (включая акнеиформный дерматит, в большинстве случаев проходящий, не требующий отмены препарата). Часто: поражение ногтей, включая паронихию. *Нарушения со стороны иммунной системы* Редко: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию.

Старая редакция	Новая редакция
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.	***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** Очень часто: слабость. ***<u>Назначение лапатиниба в комбинации с капецитабином</u>*** Дополнительно к **нежелательным явлениям, наблюдавшимся на фоне монотерапии лапатинибом**, следующие нежелательные явления наблюдались на фоне применения лапатиниба **в комбинации** с капецитабином с частотой выше 5 %, по сравнению с монотерапией капецитабином. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* Очень часто: диспепсия. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* Очень часто: сухость кожи. **Нежелательные явления, наблюдавшиеся при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином с той же частотой встречаемости, что и при монотерапии капецитабином** ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** **Очень часто: стоматит, запор, боль в животе.** ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** **Очень часто: ладонно-подошвенный синдром.** ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной***

Старая редакция	Новая редакция
	и соединительной ткани **Очень часто: боль в конечностях, боль в спине.** ***Нарушения со стороны нервной системы*** **Часто: головная боль.** ***Нарушения со стороны психики*** **Очень часто: бессонница.** ***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** **Очень часто: воспаление слизистой оболочки.** ***<u>Назначение лапатиниба в комбинации с трастузумабом</u>*** **При применении лапатиниба в комбинации с трастузумабом дополнительных нежелательных явлений, связанных с лапатинибом, отмечено не было. Наблюдалась повышенная частота возникновения кардиотоксичности, но данные явления по характеру и тяжести были аналогичны ранее наблюдаемым явлениям в программе клинических исследований лапатиниба.** ***<u>Назначение лапатиниба в комбинации с летрозолом</u>*** **Дополнительно к нежелательным явлениям, наблюдающимся на фоне монотерапии лапатинибом,** следующие нежелательные явления наблюдались при применении лапатиниба **в комбинации с** летрозолом с частотой выше 5 %, по сравнению с монотерапией летрозолом. *Нарушения со стороны дыхательной систе-*
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.	

Старая редакция	Новая редакция
	мы, органов грудной клетки и средостения Очень часто: носовое кровотечение. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* Очень часто: алопеция, сухость кожи.
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	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** 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 явлениями. При необходимости одновременного назначения пациенту мощного ингибитора изофермента CYP3A4 необходимо уменьшить дозу лапатиниба до 500 мг/сут, рассчитанную таким образом, 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

Старая редакция	Новая редакция
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	известных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, карбамазепина, фенитоина, **зверобоя продырявленного**) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными явлениями. 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. **Растворимость лапатиниба зависит от pH. Следует избегать сопутствующего применения веществ, увеличивающих pH желудочного сока, так как растворимость и абсорбция лапатиниба может уменьшаться. Ранее проводимое лечение ингибитором протонной помпы (например, эзомепразолом) снижало активность лапатиниба в среднем на 27 % (в пределах от 6 % до 49 %). Этот эффект уменьшается с увеличением возраста**

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	**примерно от 40 до 60 лет. Поэтому следует с осторожностью назначать лапатиниб пациентам, принимавшим ингибиторы протонной помпы.** 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 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 паклитакселом повышает воздействие паклитаксела на 23 % в связи с ингибированием лапатинибом CYP2C8 и/или Р-гликопротеина (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.

Старая редакция	Новая редакция
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	Одновременное применение лапатиниба с 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 активного метаболита иринотекана, SN-38, 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. 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 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).

Старая редакция	Новая редакция
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	Применение лапатиниба **в комбинации** с капецитабином, летрозолом или трастузумабом не влияет на фармакокинетические параметры указанных препаратов. Биодоступность лапатиниба зависит от приема пищи.

Старая редакция	Новая редакция
препаратов. Биодоступность лапатиниба зависит от приема пищи.	
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 фракции выброса левого желудочка в течение 9 недель лечения, как правило, ограничивает длительность проводимой терапии. Имеются сообщения о случаях развития интерстициальной болезни	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Лечение лапатинибом следует проводить только под контролем специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед началом лечения необходимо обязательно определять ФВЛЖ. Во время лечения лапатинибом контроль **ФВЛЖ** должен быть продолжен, чтобы не пропустить ее снижение за пределы допустимых значений. **Снижение ФВЛЖ наблюдалось приблизительно у 1 % пациентов, получавших лапатиниб в рамках клинических исследований. Симптомное снижение ФВЛЖ наблюдалось приблизительно у 0,3 % пациентов, получавших лапатиниб (см. «Побочные действия»). Однако при назначении лапатиниба в комбинации с трастузумабом при метастатическом раке молочной железы, частота побочных действий со стороны сердечно-сосудистой системы, включая снижение ФВЛЖ, была выше (7 %), чем при назначении лапатиниба в основном исследовании (2 %). Побочные действия со стороны сердечно-сосудистой системы, отмечавшиеся в данном исследовании, были сходны по своей природе и тяжести с ранее отмечавшимися на фоне терапии лапатинибом.** **Невозможно полностью исключить влияние лапатиниба на интервал QT, поскольку имеются сообщения о случаях незначительного**

Старая редакция	Новая редакция
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 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. 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	**увеличения интервала QT у больных с распространенным опухолевым процессом. Следует соблюдать осторожность при назначении лапатиниба пациентам с сопутствующими факторами, влияющими на увеличение интервала QT (такие как гипокалиемия, гипомагниемия, врожденный синдром удлиненного интервала QT или при одновременном применении препаратов, влияющих на увеличение интервала QT). Концентрация калия и магния в крови должна быть приведена в норму перед началом применения лапатиниба. ЭКГ с контролем интервала QT должна проводится перед началом и на протяжении всего лечения лапатинибом.** 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 и/или пневмонита. **Имеются сообщения о случаях диареи, в том числе тяжелой степени, при лечении лапатинибом. Раннее выявление и своевременное лечение имеют большое значение для оптимального контроля диареи. Пациентов необходимо проинструктировать о том, что они немедленно должны сообщать о любых изменениях характера стула. Рекомендуется сразу же назначить терапию диареи противодиарейными средствами**

Старая редакция	Новая редакция
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 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	**(например, лоперамидом) после первого случая неоформленного стула.** При диарее тяжелой степени может потребоваться назначение электролитов и жидкости для предупреждения дегидратации (перорально или внутривенно), приостановление приема или отмена препарата. Во время терапии лапатинибом и как минимум в течение 3-х месяцев после ее окончания необходимо использовать надежные методы контрацепции. 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 пострегистрационном 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 (аминотрансфераз, билирубина и щелочной фосфатазы) до начала терапии, далее каждые 4-6 недель в течение курса лечения и по клиническим показаниям. При возникновении тяжелых нарушений функции печени необходима отмена лапатиниба, повторное назначение

Старая редакция	Новая редакция
влияние препарата на такую деятельность. Однако следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочных эффектов лапатиниба.	препарата недопустимо. При назначении лапатиниба пациентам с **имеющимися** тяжелыми нарушениями функции печени рекомендовано снижение дозы лапатиниба. **Необходимо с осторожностью назначать лапатиниб совместно с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 из-за риска повышения или понижения (соответственно) системного воздействия лапатиниба.**
	ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ **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 такие виды деятельности. Однако следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочных действий лапатиниба.**

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Гришин И.И.