МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000782/08-190213
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 № 8

Дата внесения Изменения «___» 190213 20___ г.

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	**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 приема (каждые 12 часов) ежедневно с 1 по 14 день каждого

Старая редакция	Новая редакция
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 (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 если фракция выброса	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, 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*

Старая редакция	Новая редакция
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 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	**Лечение** лапатинибом должно быть прекращено 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 12 недель лечения, однако пока недостаточно данных о длительном воздействии лапатиниба. ***Интерстициальная болезнь легких и /или пневмониты*** Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициальной болезни легких и/или пневмонита 3-й степени или выше (согласно общим критериям токсичности Национального онкологического института

Старая редакция	Новая редакция
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.	США). ***Диарея*** **Лечение лапатинибом должно быть приостановлено у пациентов с диареей 3-й степени, либо 1-ой или 2-ой степени с осложненными симптомами (согласно общим критериям токсичности Национального онкологического института США) (спастические боли в животе от умеренной до тяжелой степени, тошнота или рвота 2-й степени или выше (согласно общим критериям токсичности Национального онкологического института США), снижение работоспособности, лихорадка, сепсис, нейтропения, выраженные кровотечения или обезвоживание). Лечение лапатинибом может быть возобновлено в более низкой дозе (снижение с 1000 мг/сут до 750 мг/сут, с 1250 мг/сут до 1000 мг/сут или с 1500 мг/сут до 1250 мг/сут) если выраженность диареи уменьшилась до 1-й степени и ниже. Лечение лапатинибом должно быть полностью прекращено у пациентов с диареей 4-й степени (согласно общим критериям токсичности Национального онкологического института США).** *Прочие проявления токсичности препарата* Решение о прекращении лечения или перерыве в лечении препаратом может быть принято, когда выраженность

Старая редакция	Новая редакция
	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. **Особые группы пациентов** *Дети* Нет опыта применения. *Пациенты пожилого возраста* Недостаточно данных о применении лапатиниба у пациентов 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 %

Старая редакция	Новая редакция
	введенной дозы выводится почками. *Пациенты с нарушением функции печени* Лапатиниб метаболизируется в печени. Умеренные и тяжелые нарушения функции печени ассоциированы с повышением **системной экспозиции** 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.
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 до-	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Лечение лапатинибом следует проводить только под контролем специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. ***Кардиотоксичность*** Перед началом лечения необходимо обязательно определять ФВЛЖ, чтобы убедиться, что ФВЛЖ находится в допустимых пределах. Во время лечения лапатинибом контроль ФВЛЖ должен быть

Старая редакция	Новая редакция
пустимых 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 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 контрацеп-	продолжен, чтобы не пропустить ее снижение за пределы допустимых значений. Побочные действия со стороны сердечно-сосудистой системы, включая ФВЛЖ, наблюдались 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 монотерапии лапатинибом 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 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 син-

Старая редакция	Новая редакция
ции. 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 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	дром 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. ***Интерстициальная болезнь легких и пневмонит*** 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. ***Диарея*** Имеются сообщения о случаях диареи, в том числе диареи тяжелой степени, при лечении лапатинибом. **Диарея обычно возникала на ранних этапах лечения лапатинибом, при этом почти у половины таких пациентов диарея возникала в течение первых 6 дней. Диарея обычно длится 4-5 дней. Лапатиниб-индуцированная диарея проявляется, как правило, в легкой степени; диарея 3-ей и 4-ой степени (согласно общим критериям токсичности Национального онкологического**

Старая редакция	Новая редакция
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.	**института США) наблюдается менее, чем у 10 % и менее, чем у 1 % пациентов, соответственно.** 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 (например, лоперамидом) после первого случая неоформленного стула. При диарее тяжелой степени может потребоваться назначение электролитов и жидкости для предупреждения дегидратации (перорально или внутривенно), **использование антибиотиков, таких как фторхинолоны (особенно, если диарея длится более 24 часов; у пациента наблюдается лихорадка или нейтропения 3-й или 4-й степени),** приостановление приема или отмена препарата. ***Контрацепция*** Во время терапии лапатинибом и как минимум в течение 3-х месяцев после ее окончания необходимо использовать надежные методы контрацепции. ***Гепатотоксичность*** Проявления гепатотоксичности (активность аланинаминотрасферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающая верхнюю границу нормы в 3

Старая редакция	Новая редакция
	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 препарата недопустимо. **Пациенты, несущие аллели HLA DQA1 * 02:01 и DRB1 * 07:01, имеют повышенный риск возникновения гепатотоксичности, связанный с применением лапатиниба. В крупных рандомизированных клинических исследованиях при применении лапатиниба в качестве монотерапии (n = 1194), общий риск развития тяжелого поражения печени (АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы**

Старая редакция	Новая редакция
	нормы, 3-я степень (согласно общим критериям токсичности Национального онкологического института США)) составлял 2 % (1:50), у носителей аллелей DQA1 * 02:01 и DRB1 * 07:01 риск составлял 8 % (1:12) и у не носителей риск составлял 0,5 % (1:200). Носительство аллели HLA свойственно (от 15 % до 25 %) кавказской, азиатской, африканской и латиноамериканской популяциям, но ниже (1 %) в японской популяции. При назначении лапатиниба пациентам с имеющимися тяжелыми нарушениями функции печени в анамнезе рекомендовано снижение дозы лапатиниба. ***Одновременное применение ингибиторов или индукторов CYP3A4*** Необходимо с осторожностью назначать лапатиниб совместно с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 из-за риска повышения или понижения (соответственно) системного воздействия лапатиниба.

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