

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТАЙВЕРБÔ

(TYVERBÔ)

Склад:

діюча речовина: лапатиніб;

1 таблетка містить лапатинібу 250 мг у формі лапатинібу дитосилату моногідрату;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, Opadry® Yellow YS-1-12524-A (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400, полісорбат 80, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: вкриті плівковою оболонкою овальні двоопуклі жовті таблетки, пласкі з одного боку та з маркуванням GS XJG з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Лапатиніб. Код АТХ L01X E07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Лапатиніб, 4-анілінохіназолін, — це інгібітор внутрішньоклітинних доменів тирозинкінази рецепторів EGFR (ErbB1) та HER2 (ErbB2) (розрахункові значення K_i^{app} 3 нМ та 13 нМ відповідно) з повільним відокремленням від цих рецепторів (період напіввиведення ≥ 300 хв). Лапатиніб інгібує ріст пухлинних клітин, керованих ErbB, *in vitro* та в різних моделях на тваринах.

Комбінація лапатинібу та трастузумабу може демонструвати комплементарні

механізми дії, а також можливі різні механізми резистентності. Здатність лапатинібу гальмувати ріст була вивчена на лініях клітин, що піддавались впливу трастузумабу. Лапатиніб зберіг значну активність проти клітин лінії HER2-ампліфікованого раку молочної залози, виділених для тривалого росту в середовищі, що містило трастузумаб, *in vitro* і продемонстрував сукупний ефект в комбінації з трастузумабом в цих клітинних лініях.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального застосування лапатиніб всмоктується неповністю та варіабельно (коефіцієнт варіабельності AUC приблизно 70 %). Концентрації в сироватці з'являються після медіанного латентного періоду 0,25 години (діапазон від 0 до 1,5 години). У плазмі пікові концентрації ($C_{\max}$) лапатинібу досягаються приблизно через 4 години після застосування. Щоденний прийом дози 1250 мг дає геометричні значення $C_{\max}$ в рівноважному стані (коефіцієнт варіабельності), які становлять 2,43 (76 %) мкг/мл, а значення AUC — 36,2 (79 %) мкг*год/мл.

Системна експозиція лапатинібу зростає при прийомі разом з їжею. AUC зростає у 3 та 4 рази ($C_{\max}$ приблизно у 2,5 та 3 рази) при застосуванні з їжею з низьким вмістом жирів (5 % жиру [500 калорій]) або з високим вмістом жиру (50 % жиру [1000 калорій]) відповідно у порівнянні із застосуванням натще. На системну експозицію лапатинібу також впливав час прийому їжі. Що стосується застосування за 1 годину до сніданку з низьким вмістом жиру, середні значення AUC збільшились приблизно в 2 і 3 рази, коли лапатиніб приймали через 1 годину після їди з низьким вмістом жиру або з високим вмістом жиру відповідно.

Розподіл. Лапатиніб має високий ступінь зв'язування (більше 99 %) з альбуміном та альфа-1 кислим глікопротеїном. Дослідження *in vitro* показали, що лапатиніб є субстратом для переносників BCRP (breast cancer resistance protein – білок резистентності раку молочної залози) та Pgp (ABCB2). Крім того, *in vitro* лапатиніб інгібував ці транспортери відтоку, а також транспортер печінкового захоплення OATP1B1 в клінічно значущих концентраціях (значення IC_{50} дорівнювали 2,3 мкг/мл). Клінічне значення цих ефектів на фармакокінетику інших препаратів, а також на фармакологічну активність інших протипухлинних препаратів невідоме.

Біотрансформація. Лапатиніб піддається екстенсивному метаболізму, головним чином за допомогою CYP3A4 і CYP3A5, меншою мірою – за допомогою CYP2C19 і CYP2C8, з утворенням різноманітних окиснених метаболітів, кількість жодного з яких не перевищує 14 % дози, що виводиться з фекаліями, або 10 % концентрації лапатинібу у плазмі крові.

Лапатиніб у клінічно значущих концентраціях інгібує CYP3A та CYP2C8, *in vitro*. Лапатиніб незначно інгібує такі мікросомальні ферменти печінки: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6 або ферменти UGT (*in vitro* значення $IC_{50} \geq 6,9$ мкг/мл).

Виведення. Період напіввиведення збільшується дозозалежно при прийомі одноразових доз. Рівноважний стан досягається через 6–7 діб застосування. Період напіввиведення у рівноважному стані становить 24 години. Лапатиніб виводиться головним чином шляхом метаболізму під впливом CYP3A4/5. Біліарна екскреція також сприяє виведенню. Лапатиніб та його метаболіти екскретуються головним чином з калом. На виведення незміненого лапатинібу з калом припадає в середньому 27% (діапазон від 3 до 67%) пероральної дози. Менше 2% застосованої пероральної дози (у вигляді лапатинібу та метаболітів) екскретується з сечею.

Порушення функції нирок. Спеціальні дослідження фармакокінетики лапатинібу у пацієнтів з

порушенням функції нирок або у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, не проводились. Наявні дані вказують на те, що пацієнти з легким чи помірним порушенням функції нирок не потребують коригування дози.

Печінкова недостатність. Фармакокінетика лапатинібу вивчалась при помірних (n=8) та тяжких (n=4) порушеннях функції печінки порівняно з такою при нормальній функції печінки (n=8) здорових добровольців. Системна експозиція (AUC) лапатинібу після одноразового прийому дози 100 мг збільшувалась на 56 % та 85 % у хворих із помірною та тяжкою печінковою недостатністю відповідно. Застосовувати лапатиніб для лікування хворих із порушеною функцією печінки слід з обережністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування дорослих пацієнток з раком молочної залози з гіперекспресією HER2 (ErbB2):

- у складі комбінованої терапії з капецитабіном для пацієнток з розповсюдженим або метастатичним раком, який прогресує на попередній терапії трастузумабом у комбінації з антрациклінами та таксанами у зв'язку з метастатичною хворобою;
- у складі комбінованої терапії з трастузумабом у пацієнток із метастатичним, гормон-негативним раком, що прогресує після трастузумаб-вмісної хіміотерапії;
- у складі комбінованої терапії з інгібітором ароматази для жінок у постменопаузальному періоді із метастатичним, гормон-позитивним раком, яким не призначена хіміотерапія; пацієнтки в реєстраційному дослідженні не були попередньо ліковані трастузумабом або інгібіторами ароматази; немає даних щодо ефективності цієї комбінації у порівнянні з трастузумабом в комбінації з інгібітором ароматази у вказаній групі пацієнток.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на лапатиніб.

Лапатиніб метаболізується головним чином за допомогою CYP3A (див. розділ «Фармакокінетика»).

При сумісному застосуванні з сильним CYP3A4 інгібітором кетоконазолом (200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів) у здорових добровольців системна експозиція лапатинібу (100 мг на добу) збільшувалась приблизно у 3,6 раза, а період напіввиведення збільшувався у 1,7 раза. Слід уникати сумісного застосування препарату Тайверб із сильними інгібіторами CYP3A4 (такими як ритонавір, саквінавір, телітроміцин, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон). При сумісному застосуванні препарату Тайверб з помірними інгібіторами CYP3A4

слід дотримуватись обережності і ретельно спостерігати за клінічним станом хворого та можливими побічними реакціями.

При сумісному застосуванні з індуктором CYP3A4 карбамазепіном (100 мг 2 рази на добу протягом 3 днів та 200 мг 2 рази на добу протягом 17 днів) у здорових добровольців системна експозиція лапатинібу зменшувалась приблизно на 72 %. Слід уникати сумісного застосування препарату Тайверб з відомими індукторами CYP3A4 (наприклад з рифампіцином, рифабутином, карбамазепіном, фенітоїном або травою звіробою).

Лапатиніб є субстратом для транспортних білків Pgp та BCRP (білок резистентності раку молочної залози). Інгібітори (кетоконазол, ітраконазол, квінідин, верапаміл, циклоспорин, еритроміцин) та індуктори (рифампіцин, трава звіробою) цих білків можуть змінювати експозицію та/або розподіл лапатинібу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Розчинність лапатинібу є рН-залежною. Слід уникати сумісного застосування з речовинами, що підвищують рН шлунка, оскільки розчинність та абсорбція лапатинібу можуть зменшуватися. Попереднє лікування інгібітором протонного насоса (езомепразолом) зменшує експозицію лапатинібу у середньому на 27 % (у межах від 6 до 49 %). Цей ефект зменшується зі збільшенням віку від 40 до 60 років.

Вплив лапатинібу на інші лікарські засоби.

Лапатиніб інгібує *in vitro* CYP3A4 у клінічно значущих концентраціях. Сумісне застосування препарату Тайверб з препаратом мідазоламом для перорального застосування приблизно на 45 % збільшує AUC мідазоламу. При застосуванні мідазоламу шляхом внутрішньовенного введення суттєвого клінічного збільшення AUC мідазоламу не спостерігається. Слід уникати сумісного застосування лапатинібу з препаратами для перорального застосування з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами для CYP3A4, наприклад з цизапридом, пімозидом або квінідином (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Лапатиніб інгібує *in vitro* CYP2C8 у клінічно значущих концентраціях. Слід уникати сумісного застосування препарату Тайверб з препаратами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами для CYP2C8 (наприклад з репаглінідом) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Сумісне застосування лапатинібу з внутрішньовенним паклітакселом збільшує експозицію паклітакселу на 23 % завдяки інгібіції лапатинібом CYP2C8 та/або Р-глікопротеїнів (Pgp). За даними клінічних досліджень, така комбінація збільшує частоту та тяжкість діареї та нейтропенії. Лапатиніб у комбінації з паклітакселом слід застосовувати з обережністю.

Сумісне застосування лапатинібу з внутрішньовенним доцетакселом суттєво не впливає на AUC або $C_{\max}$ будь-якої з цих активних субстанцій. Однак збільшується частота нейтропенії, індукованої доцетакселом.

Сумісне застосування препарату Тайверб з іринотеканом (при застосуванні як складової частини режиму *FOLFIRI*) приблизно на 40 % збільшує AUC SN-38 активного метаболіту іринотекану. Точний механізм такої взаємодії невідомий, але припускається, що він пов'язаний з інгібуванням одного або декількох транспортних білків під впливом лапатинібу. Тайверб у комбінації з іринотеканом слід застосовувати з обережністю, ретельно контролювати побічні реакції та зважити необхідність зменшення дози іринотекану.

Лапатиніб інгібує транспортні білки Pgp *in vitro* у клінічно значущих концентраціях. Сумісне

застосування лапатинібу з пероральним дигоксином приблизно на 80 % збільшує AUC дигоксину. Слід з обережністю застосовувати Тайверб з препаратами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами для транспортних білків Pgp.

Лапатиніб інгібує транспортні білки BCRP та OATP1B1 *in vitro*. Клінічне значення цих ефектів не вивчалось. Не можна виключити, що лапатиніб може впливати на фармакокінетику субстратів BCRP (наприклад топотекану) та OATP1B1 (наприклад розувастину) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Сумісне застосування препарату Тайверб з капецитабіном, летрозолом або трастозумабом суттєво не впливає на фармакокінетичні параметри цих препаратів (або метаболітів капецитабіну) чи лапатинібу.

Взаємодії з їжею та напоями.

Біодоступність лапатинібу збільшується до 4 разів при сумісному застосуванні з їжею, залежно від вмісту в ній жирів. Більше того, залежно від типу їжі, біодоступність лапатинібу приблизно у 2–3 рази вища, якщо препарат приймається через 1 годину після прийому їжі, порівняно з такою при прийомі препарату за 1 годину до першого прийому їжі на день (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Грейпфрутовий сік може інгібувати CYP3A4 у стінках кишечника та збільшувати біодоступність лапатинібу, тому слід уникати його застосування під час лікування препаратом Тайверб.

Особливості застосування.

Дані вказують на те, що комбінація препарату Тайверб з хіміотерапією є менш ефективною, ніж комбінація трастузумабу з хіміотерапією.

Кардіотоксичність.

При застосуванні лапатинібу повідомлялося про зменшення фракції викиду лівого шлуночка (див. розділ «Побічні реакції»). Лапатиніб не оцінювали у пацієнтів з симптоматичною серцевою недостатністю. Застосовувати лапатиніб для лікування хворих з порушеннями функції лівого шлуночка слід з обережністю (включаючи одночасне застосування з потенційно кардіотоксичними лікарськими засобами). Перед початком лікування препаратом Тайверб слід визначити рівень фракції викиду лівого шлуночка у всіх хворих для того, щоб переконатися, що його початковий рівень у кожного хворого у межах встановлених норм. Контроль за рівнем фракції викиду слід продовжувати під час лікування препаратом Тайверб для того, щоб уникнути його зменшення нижче допустимих норм (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У деяких випадках зменшення фракції викиду лівого шлуночка може бути тяжким та спричиняти серцеву недостатність. Були повідомлення про летальні випадки, хоча причина їх виникнення залишається нез'ясованою. У програмі клінічних досліджень лапатинібу побічні реакції з боку серця, включаючи зменшення фракції викиду лівого шлуночка, спостерігались приблизно у 1 % пацієнтів, які отримували лапатиніб. Симптоматичні зменшення фракції викиду лівого шлуночка спостерігались приблизно у 0,3 % пацієнтів, які отримували лапатиніб. Однак у ході пілотного клінічного дослідження при застосуванні лапатинібу у комбінації з трастузумабом хворим з метастазами частота побічних реакцій з боку серця, включаючи зменшення фракції викиду лівого шлуночка, була вищою (7 %), ніж при монотерапії лапатинібом (2 %). Характер та тяжкість побічних реакцій з боку серця у цьому дослідженні

були аналогічними до тих, що спостерігались раніше при застосуванні лапатинібу.

Залежне від концентрації подовження інтервалу QTc було продемонстроване у спеціалізованому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні у пацієнтів із поширеними солідними пухлинами.

Таким чином, застосовувати Тайверб пацієнтам, у яких можливе подовження інтервалу QT (при таких станах, як гіпокаліємія, гіпомагніємія та вроджене подовження інтервалу QT), сумісно застосовувати інші лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT або викликають збільшення експозиції лапатинібу, наприклад потужні інгібітори CYP3A4, слід з обережністю. До початку лікування та через 1-2 тижні після початку лікування препаратом Тайверб потрібно провести електрокардіографію з вимірюванням інтервалу QT. За клінічними показаннями, наприклад, після початку супутнього застосування препаратів, які можуть вплинути на інтервал QT або взаємодіяти з лапатинібом, слід виконати ЕКГ.

Інтерстиціальні захворювання легенів та пневмоніти.

Застосування лапатинібу асоціюється з розвитком легеневої токсичності, включаючи інтерстиціальні захворювання легенів та пневмоніти (див. розділ «Побічні реакції»). Стан хворих слід контролювати для виявлення симптомів легеневої токсичності (диспное, кашель, лихоманка) та припиняти лікування пацієнтів, у яких розвинулись симптоми 3-го ступеня і більше (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку). Легенева токсичність може сягати важкого рівня та спричиняти дихальну недостатність. Повідомлялось про летальні випадки, хоча причини цих випадків залишились нез'ясованими.

Гепатотоксичність.

Під час лікування препаратом Тайверб повідомлялось про явища гепатотоксичності, які в рідкісних випадках можуть призвести до летальних наслідків. Виникати гепатотоксичність може від кількох днів після початку лікування препаратом до кількох місяців. На початку терапії пацієнтів слід повідомити про потенціал гепатотоксичності. Функцію печінки (рівень трансаміназ, білірубіну та лужної фосфатази) слід перевіряти перед початком лікування, щомісячно під час лікування та відповідно до клінічного стану. Якщо зміни печінкової функції є важкими, лікування препаратом Тайверб слід припинити і не поновлювати. Пацієнти, які є носіями HLA алеля DQA1*02:01 та DRB1*07:01, мають підвищений ризик гепатотоксичності, асоційованої із застосуванням препарату Тайверб. У великому рандомізованому клінічному дослідженні монотерапії препаратом Тайверб (1194 пацієнти) загальний ризик важкого печінкового ураження (АЛТ у 5 разів вище норми, 3-го ступінь тяжкості за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку) був 2,8 % через 1 рік лікування. Загальна частота у носіїв алелів DQA1*02:01 та DRB1*07:01 становила 10,3 %, а у пацієнтів, які не мали цих алелів — 0,5 %. Носійство HLA-алелів є загальним явищем (15-25 %) серед європейців, азіатів, афроамериканців та латиноамериканців, але є нижчим (1 %) у японців.

З обережністю слід застосовувати препарат Тайверб пацієнтам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю та пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Діарея.

При застосуванні препарату Тайверб повідомлялося про розвиток діареї, включаючи тяжкі випадки (див. розділ «Побічні реакції»). Діарея може бути потенційно життєво небезпечною, якщо супроводжується дегідратацією, нирковою недостатністю, нейтропенією та/або

дисбалансом електролітів. Повідомлялось про летальні випадки. Діарея зазвичай виникає рано під час лікування препаратом Тайверб, майже у половини хворих з діареєю вона виникає вперше протягом 6 днів. Зазвичай діарея триває 4–5 днів. Діарея, асоційована з прийомом препарату Тайверб, зазвичай є невисокого ступеня тяжкості, а тяжка діарея 3-го та 4-го ступеня за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку виникала у < 10 % та < 1 % пацієнтів відповідно. На початку лікування характер випорожнень пацієнта та будь-які інші симптоми (лихоманка, спазмуючий біль, нудота, блювання, запаморочення та спрага) потрібно виявити, щоб мати можливість спостерігати за їх змінами під час лікування та ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку діареї. Пацієнтів слід попередити, що необхідно негайно доповідати про будь-які зміни у характері випорожнень кишечника. У потенційно тяжких випадках діареї слід визначати кількість нейтрофілів та вимірювати температуру тіла. Важливе значення має швидке лікування діареї із використанням протидіарейних препаратів. При тяжкому перебігу захворювання може бути потрібне пероральне або внутрішньовенне введення електролітів та рідин, застосування антибіотиків, таких як фторхінолони (особливо якщо діарея триває більше 24 годин, є лихоманка або нейтропенія 3-го та 4-го ступеня), припинення або відміна застосування препарату Тайверб (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Тяжкі шкірні реакції.

Є повідомлення про тяжкі шкірні реакції при застосуванні препарату Тайверб. У разі підозри на мультиформну еритему або реакції, які є загрозливими для життя, такі як синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (наприклад прогресуюче шкірне висипання часто з пухирцями або порушеннями слизової оболонки), лікування препаратом Тайверб слід припинити.

Супутнє застосування з інгібіторами та індукторами CYP3A4.

Супутнє застосування лапатинібу з інгібіторами та індукторами CYP3A4 слід проводити з обережністю через збільшення або зменшення концентрації лапатинібу відповідно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час лікування лапатинібом слід уникати застосування грейпфрутового соку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати сумісного застосування препарату Тайверб з іншими лікарськими засобами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами для CYP3A4 та/або CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати сумісного застосування з речовинами, що підвищують рН шлунка, оскільки розчинність та абсорбція лапатинібу можуть зменшуватися (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Жінок репродуктивного віку слід попередити про необхідність використовувати відповідні

заходи контрацепції та уникати вагітності під час лікування препаратом Тайверб та протягом щонайменше 5 днів після застосування останньої дози.

Вагітність.

Дані щодо застосування препарату Тайверб вагітним жінкам відсутні. В дослідженнях на тваринах спостерігалась репродуктивна токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Потенційний ризик для людини невідомий.

Під час вагітності препарат Тайверб слід приймати тільки у разі нагальної потреби.

Годування груддю.

Безпеку застосування препарату Тайверб під час годування груддю не встановлено. Невідомо, чи екскретується лапатиніб у грудне молоко. У щурів спостерігалась затримка зростання щурят, коли вони піддавалися впливу лапатинібу через грудне молоко. Жінки, які отримують Тайверб, мають припинити годування груддю.

Фертильність.

Дані щодо застосування препарату Тайверб жінкам репродуктивного віку відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Тайверб не впливає на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Враховуючи фармакологічні властивості лапатинібу, його несприятливий вплив на такі види діяльності малоймовірний. Однак при вирішенні питання про здатність пацієнта виконувати роботу, що потребує підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій, слід звернути увагу на клінічний стан пацієнта та характер побічних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Курс лікування препаратом Тайверб призначає лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів.

Статус гіперекспресії HER2 (ErbB2) має бути встановлений за наявності IHC3 чи IHC2 з ампліфікацією генів або за ампліфікацією генів окремо. Статус HER2 має бути визначений за допомогою точних і валідованих методів.

Дози.

Тайверб у комбінації з капецитабіном.

Рекомендована доза препарату Тайверб становить 1250 мг (5 таблеток) 1 раз на добу щодня.

Рекомендована доза капецитабіну – 2000 мг/м²/добу за 2 прийоми (кожні 12 годин) кожного дня з 1-го по 14-й день 21-добового циклу лікування. Рекомендується приймати капецитабін з їжею або протягом 30 хв після їди (див. інструкцію для медичного застосування капецитабіну).

Тайверб у комбінації з трастузумабом.

Рекомендована доза препарату Тайверб становить 1000 мг (4 таблетки) 1 раз на добу щодня.

Рекомендована доза трастузумабу – 4 мг/кг маси тіла як внутрішньовенна навантажувальна доза, потім 2 мг/кг маси тіла внутрішньовенно 1 раз на тиждень (див. інструкцію для медичного застосування трастузумабу).

Тайверб у комбінації з інгібітором ароматази.

Рекомендована доза препарату Тайверб становить 1500 мг (6 таблеток) 1 раз на добу щодня.

При застосуванні препарату Тайверб з альтернативним інгібітором ароматази необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цього препарату.

Припинення прийому або зменшення дози.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Лікування препаратом Тайверб слід припинити у разі появи симптомів, асоційованих зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка до 3-го ступеня і більше (за класифікацією Національного інституту раку) або якщо фракція викиду впала нижче рівня допустимої норми (див. розділ «Особливості застосування»). Поновити лікування препаратом Тайверб можна у зменшеній дозі (1000 мг/добу при застосуванні з капецитабіном, 750 мг/добу при застосуванні з трастузумабом або 1250 мг/добу при застосуванні з інгібітором ароматази) не раніше ніж через 2 тижні й лише тоді, коли рівень фракції викиду лівого шлуночка знаходиться у межах норми та хворий не має симптомів, асоційованих зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка.

Інтерстиціальні захворювання легень/пневмоніти.

Лікування препаратом Тайверб слід припинити у разі появи легеневих симптомів, що свідчать про розвиток інтерстиціального запалення легень/пневмоніту 3-го ступеня і більше (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку) (див. розділ «Особливості застосування»).

Діарея.

Лікування Тайвербом слід перервати у разі появи діареї 3-го ступеня або діареї 1-го або 2-го ступеня (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку) з ознаками ускладнення (від помірних до тяжких абдомінальних спазмів, нудоти або блювання більших або відповідних 2-му ступеню тяжкості (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку), зниження працездатності, пропасниці, сепсис, нейтропенія, відкрита кровотеча або дегідратація) (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Поновити лікування препаратом Тайверб можна у зменшеній дозі (з 1000 мг/добу до 750 мг/добу, з 1250 мг/добу до 1000 мг/добу або з 1500 мг/добу до 1250 мг/добу), коли діарея зменшиться до ступеня I або менше. Лікування препаратом Тайверб слід припинити назавжди, якщо у хворого діарея 4-го ступеня (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку).

Інші прояви токсичності препарату.

Рішення про припинення або перерву у застосуванні препарату може бути прийнято, якщо рівень токсичних проявів у хворого буде більший або відповідати 2-му ступеню за

класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку. Лікування може бути поновлено зі стандартної дози 1250 мг/добу при застосуванні з капецитабіном, 1000 мг при застосуванні з трастузумабом або 1500 мг/добу при застосуванні з інгібітором ароматази, якщо рівень токсичних проявів зменшиться до 1-го ступеня і нижче. У разі повторного виникнення токсичних проявів дозу препарату Тайверб можна зменшити до 1000 мг/добу при застосуванні з капецитабіном, до 750 мг/добу при застосуванні з трастузумабом або 1250 мг/добу при застосуванні з інгібітором ароматази.

Ниркова недостатність.

Пацієнти з легкою та помірною нирковою недостатністю не потребують коригування дози. З обережністю слід застосовувати препарат Тайверб пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, оскільки відсутній досвід застосування препарату цій групі пацієнтів. *Печінкова недостатність.*

Якщо зміни функції печінки мають тяжкий характер, застосування препарату Тайверб слід припинити і ніколи не поновлювати (див. розділ «Особливості застосування»).

Через збільшення експозиції лікарського засобу слід з обережністю призначати препарат Тайверб пацієнтам з помірним чи тяжким порушенням функції печінки. Наразі немає достатньо даних, щоб надати пацієнтам з порушенням функції печінки рекомендації з коригування дози.

Хворі літнього віку.

Дані застосування комбінації Тайверб з капецитабіном та комбінації Тайверб з трастузумабом пацієнтам віком від 65 років обмежені.

В клінічному випробуванні фази III препарату Тайверб в комбінації з летрозолом за участю пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним метастатичним раком молочної залози (популяція всіх рандомізованих пацієнтів за призначенням лікуванням N= 642) 44 % учасників були у віці від 65 років. Між цими пацієнтами та пацієнтами віком до 65 років не спостерігалось загальних відмінностей щодо ефективності та безпеки застосування комбінації препарату Тайверб з летрозолом.

Спосіб застосування.

Препарат Тайверб призначений для перорального застосування.

Добову дозу препарату Тайверб не слід ділити. Тайверб слід приймати щонайменше за годину до або щонайменше через годину після їди. Для зменшення варіабельності у кожного окремого пацієнта застосування препарату Тайверб слід стандартизувати відносно споживання їжі, наприклад, завжди приймати препарат за одну годину до їди (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика» для отримання інформації щодо абсорбції).

Пропущені дози препарату не слід приймати додатково, наступну дозу слід прийняти згідно з графіком застосування (див. розділ «Передозування»).

При сумісному застосуванні з іншими препаратами необхідно ознайомитися з інструкціями для медичного застосування цих препаратів для отримання вказівок з дозування, включаючи зменшення дози, протипоказання та інформацію з безпеки.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Тайверб дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Специфічного антидоту інгібування EGFR (ErbB1) та/або HER2 (ErbB2) фосфорилування тирозину немає. Максимальна добова доза, що застосовувалась у дослідженнях, становила 1800 мг.

При лікуванні пацієнтів препаратом Тайверб були повідомлення про випадки передозування, безсимптомного або такого, що супроводжувалося появою симптомів. У пацієнтів, які приймали до 5000 мг лапатинібу, симптоми включали відомі побічні реакції, асоційовані із застосуванням препарату Тайверб (див. розділ «Побічні реакції»), а у деяких випадках виникали ураження волосистої частини шкіри голови та/або запалення слизової оболонки, синусова тахікардія (однак з нормальною ЕКГ) та/або запаленням слизових оболонок. В одному випадку у пацієнта, який прийняв 9000 мг препарату Тайверб, також була відзначена синусова тахікардія (однак з нормальною ЕКГ).

Ниркова екскреція не є суттєвим шляхом виведення препарату Тайверб, а препарат має високий ступінь зв'язування з білками плазми, тому гемодіаліз не може бути ефективним методом елімінації препарату Тайверб. Застосовується симптоматична терапія згідно з клінічним станом або згідно з національними рекомендаціями з лікування отруєнь.

Побічні реакції.

Безпека застосування препарату Тайверб вивчалась як при монотерапії, так і при супутньому застосуванні з іншими хіміотерапевтичними препаратами для лікування різних типів раку більш ніж у 20000 пацієнтів, включаючи 198 пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з капецитабіном, 149 пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з трастузумабом, та 654 пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з летрозолом (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Найпоширенішими небажаними реакціями (>25%) під час лікування лапатинібом були явища з боку шлунково-кишкового тракту (такі як діарея, нудота та блювання) та висип. При застосуванні лапатинібу в комбінації з капецитабіном також часто спостерігалась долонно-підшовна еритродизестезія [ППЕ] (>25%). Частота ППЕ була подібною до такої в групах застосування лапатинібу з капецитабіном та капецитабіну як монотерапії. Діарея була найбільш поширеною небажаною реакцією, яка призводила до припинення лікування, при застосуванні лапатинібу в комбінації з капецитабіном чи з летрозолом.

При застосуванні лапатинібу в комбінації з трастузумабом не було зареєстровано додаткових небажаних реакцій. Була відзначена підвищена частота серцевої токсичності, але ці явища за характером та тяжкістю були аналогічними тим, що спостерігались у програмі клінічних досліджень лапатинібу (див. розділ «Особливості застосування». Кардіотоксичність). Ці дані

базуються на експозиції цієї комбінації у 149 пацієнтів в основному випробуванні.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці.

Повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції, що мають причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням лапатинібу як монотерапії або лапатинібу в комбінації з капецитабіном, трастузумабом або летрозолом.

Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часті ($^3 1/10$); часті ($^3 1/100 - < 1/10$); нечасті ($^3 1/1000 - < 1/100$); поодинокі ($^3 1/10000 - < 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$); частота невідома (частота не може бути встановлена на підставі наявних даних).

У межах кожної групи небажані реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Порушення з боку імунної системи

Поодинокі Реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію (див. розділ «Протипоказання»)

Метаболічні порушення

Дуже часті Анорексія

Психічні порушення

Дуже часті Безсоння*

Порушення з боку нервової системи

Дуже часті Головний біль[†]

Часті Головний біль*

Серцево-судинна система

Часті Зниження фракції викиду лівого шлуночка (див. розділи «Спосіб застосування та дози», припинення прийому або зменшення дози та «Особливості застосування»)

Частота невідома Шлуночкові аритмії/ torsades de pointes, подовження інтервалу QT на ЕКГ**

Судинні порушення

Дуже часті Відчуття припливів[†]

Дихальна система

Дуже часті Носова кровотеча[†], кашель[†], задишка[†]

Нечасті Інтерстиціальні захворювання легень/пневмоніт

Частота невідома Легенева артеріальна гіпертензія**

Травна система

Дуже часті Діарея, що може спричиняти дегідратацію (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»), нудота, блювання, диспепсія*, стоматит*, запор*, біль в шлунку*

Часті Запор[†]

Гепатобіліарна система

Часті Гіпербілірубінемія, гепатотоксичність (див. розділ «Особливості застосування»)

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже часті Висип (включаючи акнеформний дерматит) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), сухість шкіри*, долонно-підшовна еритродизестезія*, алопеція[†], свербіж[†]

Часті Ураження нігтів, включаючи параніхії

Частота невідома Серйозні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)**

Кістково-м'язова система та сполучна тканина

Дуже часті Біль в кінцівках*, біль у спині*, артралгія[†]

Загальні порушення

Дуже часті Слабкість, запалення слизової оболонки (мукозит)*, астенія[†]

* Ці небажані реакції спостерігались при застосуванні лапатинібу в комбінації з капецитабіном.

[†] Ці небажані реакції спостерігались при застосуванні лапатинібу в комбінації з летрозолом.

** Небажані реакції, які були отримані зі спонтанних повідомлень та публікацій.

Опис окремих небажаних реакцій.

Зменшення фракції викиду лівого шлуночка та подовження інтервалу QT

Зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) спостерігалось приблизно у 1 % хворих, які отримували лапатиніб, при цьому більш ніж у 70 % перебіг був безсимптомним. Стан поліпшився або відновився більш ніж в 70 % випадків, серед яких майже 60% отримували лапатиніб, а приблизно в 40 % випадків застосування лапатинібу було продовжене. Симптоматичне зменшення ФВЛШ спостерігалось в 0,3 % пацієнтів, які отримували лапатиніб як монотерапію або в комбінації з іншими протираковими лікарськими засобами. Симптоми включали задишку, серцеву недостатність та підсилене серцебиття. Загалом 58 % з цих пацієнтів, в яких не виникло жодних симптомів, одужали. Зменшення ФВЛШ спостерігалось у 2,5 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з капецитабіном, порівняно з 1,0 % пацієнтів, які отримували капецитабін як монотерапію. Зменшення ФВЛШ спостерігалось у 3,1 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з летрозолом, порівняно з 1,3 % пацієнтів, які отримували летрозол плюс плацебо. Зменшення ФВЛШ спостерігалось у 6,7 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з трастузумабом, порівняно з 2,1 % пацієнтів, які отримували лапатиніб як монотерапію.

Подовження інтервалу QT (максимальне середнє ΔQTcF 8,75 с; 90 % ДІ 4,08, 13,42), залежне від концентрації препарату, було відзначено в спеціальному дослідженні у пацієнтів з поширеними солідними пухлинами (див. розділ «Особливості застосування»).

Діарея.

Діарея спостерігалась приблизно у 65 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з капецитабіном, у 64 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з летрозолом, та у 62 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з трастузумабом. Більшість випадків діареї належали до 1-го чи 2-го ступеня тяжкості та не призвели до припинення лікування лапатинібом. Діарея добре реагувала на профілактичне лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Однак повідомлялось про кілька випадків гострої ниркової недостатності на фоні тяжкої дегідратації внаслідок діареї.

Висип.

Висип спостерігався приблизно у 28 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з капецитабіном, у 45 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з летрозолом, та у 23 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з трастузумабом. Висип зазвичай був низького ступеня тяжкості і не призводив до припинення лікування лапатинібом. Лікарям, які призначають препарати, рекомендовано виконати огляд шкіри пацієнта до лікування та регулярно під час лікування. Пацієнтам, у яких виникають шкірні реакції, слід порадити уникати впливу сонячного світла та користуватися сонцезахисними засобами з SPF ³30. У разі виникнення шкірної реакції огляд всього тіла має виконуватися під час на кожного

візиту протягом місяця після її зникнення. Пацієнтів з серйозними чи персистуючими шкірними реакціями слід направити до дерматолога.

Гепатотоксичність.

Ризик індукованої лапатинібом гепатотоксичності асоціювався з носійством HLA-алелів DQA1*02:01 та DRB1*07:01 (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані небажані реакції.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Спеціалістів сфери охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції через державну систему звітування.

Термін придатності.

Флакон: 3 роки.

Блістер: 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Блістери по 10 таблеток, 7 блістерів, вміщених у картонну упаковку або блістери по 12 таблеток, 7 блістерів, вміщених у картонну упаковку. Або по 70 таблеток у флаконі, вміщеному у картонну упаковку, або по 84 таблетки у флаконі, вміщеному у картонну упаковку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що здійснює комерційну діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс/ Glaxo Operations UK Limited trading as Glaxo Wellcome Operations.
2. Глаксо Веллком С.А./ Glaxo Wellcome S.A.
3. Сандоз С.Р.Л./ Sandoz S.R.L.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ, Велика Британія/Priory Street, Ware, SG12 0DJ, United Kingdom.
2. Авда. Екстремадура, 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, Аранда де Дуеро, Бургос, 09400, Іспанія/
Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, Aranda de Duero, Burgos, 09400, Spain.
3. Вул. Лівезені, 7А, 540472, Тиргу Муреш, округ Муреш, Румунія/ Str. Livezeni nr. 7A, 540472,
Targu Mures, Jud. Mures, Romania.