

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 нежелательных реакций лапатиниба. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность лапатиниба оценена в ходе клинических исследований как при монотерапии, так и при применении в комбинации, в том числе с трастузумабом, капецитабином и летрозолом.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями (> 25%) во время терапии лапатинибом были расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота и рвота) и сыпь. При назначении лапатиниба с капецитабином наблюдалась ладонно-подошвенная эритродизестезия (> 25%). Частота возникновения ладонно-подошвенной эритродизестезии схожа с группами пациентов, принимающих лапатиниб с капецитабином и капецитабин в качестве монотерапии. Диарея является наиболее распространенной нежелательной реакцией, приводящей к прекращению лечения, когда лапатиниб принимался в сочетании с капецитабином или летрозолом.

Не сообщалось о каких-либо дополнительных нежелательных реакциях, связанных с приемом лапатиниба в сочетании с трастузумабом. Наблюдалось увеличение случаев кардиотоксичности, но по своей сути и тяжести эти осложнения сопоставимы с осложнениями, зарегистрированными в клинической программе лапатиниба. Эти данные основаны на воздействии этой комбинации у 149 пациентов в базовом исследовании.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «очень часто» - $\geq 10\%$, «часто» - $\geq 1 - < 10\%$, «нечасто» - $\geq 0,1\% - < 1\%$, «редко» - $\geq 0,01 - < 0,1\%$, «очень редко» - $< 0,01\%$, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой частотной категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Монотерапия лапатинибом

<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
<i>Редко:</i>	реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию.
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
<i>Очень часто:</i>	анорексия.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
<i>Часто:</i>	снижение ФВЛЖ отмечалось приблизительно у 1% пациентов, получавших лапатиниб, и протекало бессимптомно более чем в 70% случаев. Нормализация или улучшение данного показателя наблюдалось более чем в 70% случаев после прекращения терапии препаратом. Снижение ФВЛЖ, сопровождавшееся симптомами, наблюдалось приблизительно у 0,3% пациентов, получавших лапатиниб. НЛР, наблюдавшиеся при этом, включали одышку, сердечную недостаточность и ощущение «сердцебиения».
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
<i>Нечасто:</i>	интерстициальная болезнь легких / пневмонит.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
<i>Очень часто:</i>	диарея ¹ , которая может приводить к дегидратации (в большинстве случаев отмечена диарея 1-й или 2-й степени), тошнота, рвота.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
<i>Нечасто:</i>	гипербилирубинемия, гепатотоксичность ² . Повышение концентрации билирубина возможно вследствие угнетения лапатинибом конъюгации в печени OATP1B1 (полипептид, переносящий органические анионы 1B1) или угнетения выделения билирубина с желчью посредством P-гликопротеина (Pgp) или BCRP.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
<i>Очень часто:</i>	кожная сыпь ¹ (включая акнеформный дерматит).
<i>Часто:</i>	поражение ногтей, включая паронихию.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
<i>Очень часто:</i>	слабость.

¹- диарея и кожная сыпь в основном были легкой степени и не приводили к прекращению терапии препаратом. Диарея успешно поддавалась проактивной коррекции. Кожная сыпь в большинстве случаев была преходящей.

²- увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза выше верхней границы нормы или увеличение концентрации билирубина в 1,5 раза выше верхней границы нормы были вызваны применением лапатиниба.

Комбинированная терапия с капецитабином

Дополнительно к НЛР, наблюдавшимся на фоне монотерапии лапатинибом, следующие НЛР наблюдались на фоне применения лапатиниба в комбинации с капецитабином с частотой более 5% чем в монотерапии капецитабином.

<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
<i>Очень часто:</i>	диспепсия.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
<i>Очень часто:</i>	сухость кожи.

НЛР, наблюдавшиеся при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином с той же частотой, что и при монотерапии капецитабином

<i>Психические нарушения</i>	
<i>Очень часто:</i>	бессонница.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
<i>Часто:</i>	головная боль.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
<i>Очень часто:</i>	стоматит, запор, боль в животе.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
<i>Очень часто:</i>	синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
<i>Очень часто:</i>	боль в конечностях, боль в спине.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
<i>Очень часто:</i>	воспаление слизистой оболочки полости рта.

Комбинированная терапия с трастузумабом

При применении лапатиниба в комбинации с трастузумабом дополнительных НЛР, связанных с лапатинибом, отмечено не было. Отмечено увеличение частоты встречаемости явлений кардиотоксичности, однако характер и тяжесть данных НЛР были сравнимы с аналогичными данными, полученными в клинических исследованиях лапатиниба.

В клинических исследованиях при применении препарата в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического рака НЛР со стороны сердца, включая уменьшение ФВЛЖ,

отмечены у 7% пациентов по сравнению с монотерапией лапатинибом (2% пациентов). Характер и степень тяжести данных НЛР сравнимы с аналогичными данными, полученными в исследовании монотерапии лапатинибом.

Комбинированная терапия с летрозолом

Дополнительно к НЛР, наблюдающимся на фоне монотерапии лапатинибом, следующие НЛР наблюдались при применении лапатиниба в комбинации с летрозолом с частотой более 5% чем в монотерапии летрозолом.

<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
<i>Очень часто:</i>	носовое кровотечение.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
<i>Очень часто:</i>	алопеция, сухость кожи.

При применении препарата Тайверб в клинической практике в пострегистрационном периоде, в спонтанных сообщениях и в литературных источниках сообщалось о следующих НЛР (в связи с тем, что спонтанные сообщения о НЛР поступают в добровольном порядке из популяции неопределенного размера, для данных реакций использована категория «частота неизвестна»). НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения важности.

<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Желудочковая аритмия/желудочковая тахикардия типа «пируэт»	
Удлинение интервала QT по данным электрокардиографии (ЭКГ)	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Тяжелые нежелательные явления со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз	

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Approved 12-Apr-2022

Based on CDS v. 2.0 27-08-2018 SLC #2018-PSB/GLC-0942-s

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.ru>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 17 299-55-14

Факс: +375 17 299-53-58

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

Адрес: 010000 г. Нур-Султан, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Тел.: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

Адрес: 0051, Ереван, пр. Комитаса 49/4

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА»

Тел.: (+374 60) 830073

Сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях показано, что более частый, чем рекомендовано, прием

препарата может приводить к увеличению концентрации лапатиниба в сыворотке крови, поэтому не следует принимать пропущенные дозы, уменьшая интервал между приемами. Прием препарата необходимо возобновлять, начиная со следующей запланированной суточной дозы.

Симптомы

Максимальная суточная доза в клинических исследованиях составляла 1800 мг внутрь. У пациентов, получавших терапию лапатинибом, отмечались как бессимптомные случаи передозировки, а также и случаи, сопровождавшиеся симптомами. Наблюдавшиеся симптомы соответствовали изученным нежелательным явлениям лапатиниба, и в некоторых случаях включали изъязвление кожи головы, синусовую тахикардию (ЭКГ в пределах нормы по остальным параметрам) и/или поражение слизистой оболочки.

Лечение

Не существует специфического антидота для ингибирования фосфорилирования тирозина EGFR (ERbB1) и/или HER2/neu (ERbB2).

Симптоматическая терапия. Выведение лапатиниба почками незначительно в связи с высокой степенью связывания белками плазмы крови в связи с чем ожидается, что гемодиализ будет неэффективен для ускорения выведения лапатиниба.

Дальнейшее лечение следует проводить по клиническим показаниям или в соответствии с местными клиническими рекомендациями.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER-2).

Код АТХ: L01EH01.

Механизм действия

Лапатиниб — новый мощный обратимый селективный ингибитор внутриклеточной

тирозинкиназы, связывающийся с рецепторами EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и рецепторами HER2 (human epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2), характеризующийся медленной диссоциацией с данными рецепторами (период полудиссоциации равен 300 мин или более). По сравнению с другими изученными ингибиторами тирозинкиназы лапатиниб характеризуется более медленной диссоциацией с рецепторами. Лапатиниб ингибирует рост опухолевых клеток, инициированный влиянием ErbB, как *in vitro*, так и у различных животных моделей.

Помимо собственной активности *in vitro* лапатиниб продемонстрировал аддитивный эффект при комбинированном применении с 5-фторурацилом (активным метаболитом капецитабина) в четырех линиях опухолевых клеток. Клиническая значимость данного явления не известна. Комбинация лапатиниба и трастузумаба может обеспечить взаимодополняемый механизм действия, а также возможные перекрестные механизмы преодоления резистентности к анти-HER2 терапии. Ингибирующие эффекты лапатиниба изучены в клеточных моделях, подвергшихся воздействию трастузумаба.

Лапатиниб сохранял значительную активность при изучении долгосрочного роста линий 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).

Фармакодинамические эффекты

Влияние лапатиниба на длину интервала QT оценено в перекрестном клиническом исследовании при применении трех доз лапатиниба по 2000 мг после приема трех последовательных доз плацебо с 12-часовым интервалом между приемом каждой дозы. Максимальное среднее отклонение интервала QTcF отмечалось через 10 часов после приема последней дозы лапатиниба и составляло в оцениваемой популяции 8,75 мс (4,08 – 13,42 мс, 90% доверительный интервал). Данные, полученные в данной популяции, соответствуют полученным в популяции изучения фармакодинамики, в котором максимальное среднее отклонение интервала QTcF составляло 7,91 мс (4,13 – 11,68 мс, 90% доверительный интервал). Данные фармакокинетического и фармакодинамического

анализа подтверждают зависимость величины отклонения интервала QTcF от концентрации лапатиниба в плазме крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание лапатиниба после приема внутрь неполное и варьирует с коэффициентом вариабельности площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC) 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 (1,57-3,77) мкг/мл, а AUC-36,2 (23,4-56,0) мкг×час/мл.

Системная экспозиция лапатиниба увеличивается при приеме одновременно с пищей. При приеме с пищей с низким (содержание жиров 5% или 500 калорий) или высоким (содержание жиров 50% 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 альфа₁-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 P-гликопротеина (ABCB1 – АТФ-связывающий кассетный транспортер В1). *In vitro* лапатиниб также оказывал ингибирующий эффект в отношении активности данных переносчиков. Клиническое значение этих эффектов и влияние на фармакокинетику других препаратов, а также препаратов, обладающих противоопухолевой активностью, пока неизвестно. Лапатиниб незначительно ингибирует активность переносчика органических анионов (ОАТ) или переносчика органических катионов (ОСТ).

Биотрансформация

Лапатиниб подвергается интенсивному метаболизму главным образом изоферментами

CYP3A4 и CYP3A5 с минимальным участием изоферментов CYP2C19 и CYP2C8 с образованием различных окисленных метаболитов, на долю каждого из которых приходится не более 14% дозы, выводимой через кишечник, или 10% концентрации в плазме крови.

Элиминация

Период полувыведения лапатиниба ($T_{1/2}$) увеличивается дозозависимо при приеме однократных доз. Равновесное состояние достигается через 6-7 суток приема лапатиниба, $T_{1/2}$ составляет приблизительно сутки. Лапатиниб в основном выводится через кишечник: в среднем 27% (от 3% до 67%) в неизменном виде, менее 2% принятой дозы выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов.

Оценка потенциала взаимодействия с лекарственными средствами *in vitro*

Лапатиниб в клинически значимых концентрациях ингибирует изоферменты CYP3A и CYP2C8 *in vitro* и незначительно ингибирует следующие микросомальные ферменты печени: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 или уридиндифосфатглюкорозилтрансферазу (УГТ).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Возраст не оказывал влияния на фармакокинетику лапатиниба. Влияние вероятно отсутствует.

Влияние пола, расы

Пол пациента не оказывал влияния на фармакокинетику лапатиниба. Влияние вероятно отсутствует.

Раса/этническая принадлежность не оказывали влияния на фармакокинетику лапатиниба.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика лапатиниба у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе, или получающих процедуру гемодиализа, 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

Фармакокинетику лапатиниба изучали у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени. AUC лапатиниба после приема однократной дозы 100 мг внутрь увеличивается приблизительно на 56% и 85% у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени. В связи с увеличением экспозиции следует с осторожностью применять лапатиниб у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с предшествующим нарушением функции печени тяжелой степени препарат следует применять в уменьшенной дозе. У пациентов с явлениями гепатотоксичности тяжелой степени, развившимися на фоне приема лапатиниба лечение препаратом следует отменить без повторного возобновления.

Дети

Фармакокинетика лапатиниба у данной категории пациентов не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

С целью исследования влияния лапатиниба на эмбриональное и фетальное развитие беременные самки крыс и кроликов получали лапатиниб внутрь в дозах 30, 60 и 120 мг/кг/сут в период органогенеза. Тератогенные эффекты выявлены не были. Однако у крыс при получении препарата в дозе, токсичной для материнского организма (120 мг/кг/сут, что примерно в 6,45 раза превышает ожидаемое клиническое воздействие у человека, исходя из AUC после приема 1250 мг лапатиниба и капецитабина), отмечалось развитие незначительных аномалий (левостороннее расположение пупочной артерии, шейное ребро, преждевременная оссификация).

В ходе исследований влияния на пре- и постнатальное развитие у крыс животные получали препарат внутрь в дозах 20, 60 и 120 мг/кг/сут в период между родами и отлучения детеныша от матери. Применение лапатиниба в дозе 60 и 120 мг/кг/сут (что примерно в 3,3 и 6,4 раза превышает ожидаемое клиническое воздействие у человека, исходя из AUC после приема 1250 мг лапатиниба и капецитабина) приводил к снижению постнатальной выживаемости потомков первого поколения. Максимальная доза препарата, не вызывавшая негативных эффектов, в данном исследовании составила 20 мг/кг/сут (примерно соответствует ожидаемому клиническому воздействию у человека исходя из AUC).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К30

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Макрогол-400

Полисорбат-80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года для препарата, упакованного в блистеры.

3 года для препарата, упакованного во флаконы.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из двойной алюминиевой фольги. Каждый блистер перфорирован разделительной линией на 2 части. В каждой из частей находится по 5 таблеток. По 7 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной пачке. По 2 картонные пачки в групповой упаковке.

По 140 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности с устройством против вскрытия детьми. Флакон укупорен завинчивающейся крышкой и снабжен термосвариваемой мембраной из бумаги и алюминиевой фольги, полиэстера и полиэтилена или из бумаги и алюминиевой фольги, сополимера этилена и винилацетата, ламинированного полистиролом и полиэтиленом низкой плотности. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей следует направлять по адресу:**

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

тел.: +7 495 967 12 70

факс: +7 495 967 12 68

электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство Novartis Pharma Services AG

220069 г. Минск, проспект Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3-1

тел.: +375 17 396 47 66

Approved 12-Apr-2022

Based on CDS v. 2.0 27-08-2018 SLC #2018-PSB/GLC-0942-s

факс: +375 17 396 47 66

электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ»

050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: +7 727 258 24 47

электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

0051 г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +3 741 151 90 70

электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тайверб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>