

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ТАЙВЕРБ
(TYVERB)

Склад.

Діюча речовина: лапатиніб;

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Код АТС L01X E07.

Клінічні характеристики.

Показання. Розповсюджений та/або метастатичний рак молочної залози з гіперекспресією ErbB2 (HER2), у складі комбінованої терапії з капецитабіном, для хворих, які раніше отримували курс лікування, що включав трастузумаб.

Протипоказання.

Невідомі. У випадку застосування капецитабіну в комбінації з препаратом слід враховувати протипоказання капецитабіну.

Спосіб застосування та дози.

Курс лікування повинен призначатися лише лікарем, який має досвід застосування протипухлинних препаратів.

Перед початком лікування необхідно визначити рівень фракції викиду лівого шлуночка для того, аби впевнитись, що його вихідний рівень знаходиться у межах встановлених норм (див. розділ „Особливості застосування”). Контроль за рівнем фракції викиду лівого шлуночка повинен продовжуватись під час лікування Тайвербом для того, щоб його зменшення не сягнуло нижче допустимих норм.

Тайверб слід застосовувати у комбінації з капецитабіном.

Рекомендована доза Тайвербу для дорослих становить 1250 мг (5 таблеток) 1 раз на добу щодня.

Препарат приймають за 1 годину до або через 1 годину після їди.

Пропущені дози препарату не слід приймати додатково, наступний прийом препарату слід продовжити згідно з графіком приймання.

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.

Припинення прийому або зменшення дози.

Порушення з боку серцево-судинної системи

Лікування Тайвербом слід припинити у разі появи симптомів, асоційованих зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка до III ступеня і більше (за класифікацією Національного Інституту Раку) або якщо фракція викиду впала нижче рівня допустимої норми. Поновити лікування Тайвербом можна не раніше як через 2 тижні у зменшеній дозі (1000 мг/добу) і лише тоді, коли рівень фракції викиду лівого шлуночка знаходиться в межах норми та хворий не має симптомів, асоційованих зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка. Базуючись на наявних даних, більшість випадків зниження фракції викиду лівого шлуночка трапляється у межах перших 9 тижнів лікування, дані про довготривалі наслідки

обмежені.

Інтерстиціальні захворювання легень/пневмоніти

Лікування Тайвербом слід припинити у разі появи легеневих симптомів, що свідчать про розвиток інтерстиціального запалення легень/пневмоніту III ступеня і більше (за класифікацією побічних реакцій Національного Інституту Раку).

Інші прояви токсичності препарату

Рішення при припинення або зміну дозування препарату може бути прийняте, якщо рівень токсичних проявів у хворого буде більший або відповідати II-му ступеню за класифікацією побічних реакцій Національного Інституту Раку. Лікування може бути поновлено з дози 1250 мг/добу, якщо рівень токсичних проявів зменшиться до I ступеня і нижче. У разі повторного виникнення токсичних проявів доза Тайвербу може бути зменшена до 1000 мг/добу.

Ниркова недостатність

Відсутній досвід застосування Тайвербу для лікування хворих з тяжкою нирковою недостатністю, однак підстав для зменшення доз Тайвербу при лікуванні хворих з нирковою недостатністю немає, оскільки менше ніж 2 % застосованої дози (лапатиніб і метаболіти) виводиться нирками.

Печінкова недостатність

Лапатиніб метаболізується в печінці. Печінкова недостатність помірного та тяжкого ступеня асоціюється з 56 % та 85 % збільшенням системного впливу лапатинібу відповідно. Застосовувати Тайверб хворим з порушенням функції печінки слід обережно через збільшений вплив препарату. Оскільки даних з безпеки та ефективності застосування препарату для лікування хворих з порушенням функції печінки недостатньо, рекомендації з дозування у цієї групи хворих не можуть бути надані.

Хворі літнього віку

Відмінностей в ефективності, переносимості та безпеці застосування препарату залежно від віку виявлено не було.

Побічні реакції.

Безпека застосування Тайвербу вивчалась як при монотерапії, так і при супутньому застосуванні з капецитабіном.

Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів:

дуже часто 1/10; часто 1/100 1/10; нечасто 1/1000 1/100; рідко 1/10 000 1/1000;
дуже рідко 1/10 000.

Монотерапія Тайвербом

Метаболічні порушення

Дуже часто: анорексія.

Серцево-судинна система

Часто: зниження фракції викиду лівого шлуночка.

Зниження фракції викиду лівого шлуночка спостерігалось у приблизно 1 % хворих та у більше, як 90 % було асимптоматичним. Стан поліпшувався або відновлювався у більше як 60 % випадків після припинення лікування Тайвербом. Симптоматичне зменшення фракції викиду спостерігалось в 0,1 % пацієнтів, симптоми включали диспное, серцеву недостатність, відчуття серцебиття.

Дихальна система

Нечасто: інтерстиціальні захворювання легень/пневмоніт.

Травна система

Дуже часто: діарея, що може спричиняти дегідратацію, нудота, блювання.

Більшість випадків діареї були першого або другого ступеня тяжкості.

Гепатобіліарна система

Нечасто: гіпербілірубінемія, гепатотоксичність.

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже часто: висип (включаючи акне).

Діарея та висип загалом мали низький ступінь тяжкості і не мали наслідком припинення лікування Тайвербом. Хороший ефект для припинення діареї мало її активне лікування (див. розділ „Особливості

застосування”). Висипання мало мінущий характер у більшості випадків.

Загальні порушення

Дуже часто: слабкість.

Тайверб у комбінації з капецитабіном.

Наступні додаткові побічні реакції спостерігалися при комбінованому застосуванні Тайвербу з капецитабіном із частотою вище 5 % порівняно з монотерапією капецитабіном.

Травна система

Дуже часто: диспепсія.

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже часто: сухість шкіри.

Додатково спостерігалися такі побічні реакції при комбінованому застосуванні Тайвербу з капецитабіном, але з однаковою частотою порівняно з монотерапією капецитабіном.

Травна система

Дуже часто: стоматит, запор, біль у животі.

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже часто: долонно-підшовна еритродизестезія.

Загальні та порушення у місці введення

Дуже часто: запалення слизової оболонки (мукозит)

Кістково-м'язова система та сполучна тканина

Дуже часто: біль у спині та кінцівках.

Нервова система

Часто: головний біль.

Психічні порушення

Дуже часто: безсоння.

Передозування.

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

Частіший прийом Тайвербу може призводити до підвищення концентрації препарату у сироватці крові, тому не можна надолжувати пропущені дози, а наступну дозу слід приймати згідно зі звичайним графіком.

Симптоми та ознаки

Зареєстровано одне повідомлення про прийом 3000 мг Тайвербу протягом 10 днів, що спричинило розвиток діареї III-го ступеня та блювання на 10-й день. Симптоми минали після внутрішньовенної гідратації та відміни терапії Тайвербом та летрозолем.

Лікування

Ниркова екскреція не є суттєвим шляхом виведення Тайвербу, а препарат має високий ступінь зв'язування з білками плазми, тому гемодіаліз не може бути ефективним методом елімінації Тайвербу. Застосовується симптоматична терапія.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Достатніх та відповідно контрольованих досліджень із застосування Тайвербу у вагітних немає. Вплив Тайвербу при його застосуванні у вагітних невідомий. Тому застосовувати препарат під час вагітності слід лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Жінки дітородного віку повинні бути попереджені про використання відповідних заходів контрацепції та уникати вагітності під час лікування Тайвербом.

Тайверб не мав тератогенних властивостей у дослідженнях на вагітних тваринах, але спричиняв незначні відхилення у розвитку в дозах, токсичних для самки.

Не відомо, чи виводиться Тайверб в молоко матері. Оскільки багато препаратів екскретуються в грудне молоко та зважаючи на потенційний ризик розвитку побічних реакцій у новонароджених, які знаходяться на грудному вигодовуванні, рекомендується під час лікування Тайвербом припинити

грудне вигодовування.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Тайвербу у дітей не встановлені, тому не рекомендується застосовувати в педіатричній практиці.

Особливості застосування.

При застосуванні Тайвербу повідомлялось про зменшення фракції викиду лівого шлуночка (див. розділ „Побічні реакції”). Застосовувати Тайверб для лікування хворих, у яких існують порушення функції лівого шлуночка, слід під наглядом лікаря. Перед початком лікування Тайвербом слід визначити рівень фракції викиду лівого шлуночка у всіх хворих для того, щоб його вихідний рівень у кожного хворого був у межах встановлених норм. Контроль за рівнем фракції викиду слід продовжувати під час лікування Тайвербом для того, щоб уникнути його зменшення нижче допустимих норм (див. розділ „Спосіб застосування та дози”).

Застосування Тайвербу асоціюється з розвитком інтерстиціальних захворювань легенів та пневмонітів (див. розділ „Побічні реакції”). Стан хворих повинен контролюватись для виявлення легеневих симптомів, що свідчать про розвиток інтерстиціальних захворювань легенів/пневмонітів (див. розділ „Спосіб застосування та дози”).

При застосуванні лапатинібу спостерігались явища гепатотоксичності, які в поодиноких випадках можуть бути тяжкими. Функцію печінки (рівень трансаміназ, білірубін та лужна фосфатаза) слід перевіряти перед початком лікування та контролювати щомісячно або згідно клінічного стану. Якщо зміни функціонального стану печінки є тяжкими, лікування лапатинібом слід припинити та більше не поновлювати. Про появу гепатотоксичності також повідомлялось при застосуванні інших інгібіторів тирозинкінази.

З обережністю препарат застосовується у хворих з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.

При застосуванні Тайвербу повідомлялось про розвиток діареї, включаючи тяжкі випадки (див. розділ „Побічні реакції”). Важливо починати активне лікування діареї із застосуванням протидіарейних препаратів. При тяжкому перебігу захворювання може знадобитись пероральне або внутрішньовенне введення електролітів та рідин, припинення або відміна застосування препарату (див. розділ „Спосіб застосування та дози”).

Супутнє застосування Тайвербу 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”).

Слід уникати сумісного застосування лапатинібу із препаратами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами для CYP3A4 або CYP2C8 (див. розділ „Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”).

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

Клінічних досліджень із вивчення такого впливу не проводилось. Фармакологічні властивості препарату дозволяють передбачити відсутність шкідливого впливу на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. 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 препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лапатиніб метаболізується, головним чином, за допомогою CYP3A, тому інгібітори або індуктори цих ензимів можуть впливати на фармакокінетику лапатинібу.

При сумісному застосуванні лапатинібу з відомими інгібіторами CYP3A (наприклад, кетоконазол, ітраконазол або грейпфрутовий сік) слід дотримуватись обережності і ретельно спостерігати за клінічним станом хворого та можливими побічними реакціями. У разі необхідності призначення

сильного СYP3A інгібітору, дозу лапатинібу слід зменшити до 500 мг/добу, яка розрахована так, аби відкоригувати AUC (площа під кривою концентрація/час) лапатинібу до рівня, котрий відповідає застосуванню лапатинібу без інгібіторів. Однак нині немає клінічних даних про застосування лапатинібу при такій корекції дози у хворих, які лікуються сильними СYP3A інгібіторами. У разі припинення застосування потужного СYP3A інгібітору, лише після його виведення з організму (приблизно через 1 тиждень) слід збільшити дозу лапатинібу до рекомендованої.

При сумісному застосуванні лапатинібу з відомими індукторами СYP3A (наприклад, рифампіцин, карбамазепін або фенітоїн) слід дотримуватись обережності і ретельно спостерігати за клінічним станом хворого та можливими побічними реакціями. У разі необхідності призначення сильного СYP3A індуктора, дозу лапатинібу слід поступово збільшувати з 1, 250 мг/добу до 4,500 мг/добу, базуючись на переносимості препарату. Ця доза розрахована так, щоб скоригувати AUC лапатинібу до рівня, який відповідає застосуванню лапатинібу без індукторів. Однак нині немає клінічних даних про застосування лапатинібу при такій корекції дози у хворих, які лікуються сильними СYP3A індукторами. У разі припинення застосування сильного СYP3A індуктора лише приблизно через 2 тижні можна зменшити дозу лапатинібу до рекомендованої.

Лапатиніб інгібує *in vitro* СYP3A4 та СYP2C8 у клінічно значущих концентраціях. Слід уникати сумісного застосування лапатинібу з препаратами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами для СYP3A4 або СYP2C8.

Лапатиніб є субстратом для транспортних білків Pgp, BCRP та OATP1B1 *in vitro*. Інгібітори та індуктори цих білків можуть змінювати дію та/або розподіл лапатинібу.

Лапатиніб інгібує транспортні білки Pgp, BCRP та OATP1B1 *in vitro*. Клінічне значення цих ефектів не вивчалось, однак не можна виключити, що лапатиніб може впливати на фармакокінетику субстратів Pgp (наприклад, дигоксину), BCRP (наприклад, топотекану) та OATP1B1 (наприклад, розувастину).

Сумісне застосування лапатинібу з капецитабіном або трастузумабом не впливає на фармакокінетичні параметри цих препаратів або метаболітів капецитабіну.

Біодоступність лапатинібу залежить від прийому їжі.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лапатиніб – новий препарат із групи інгібіторів тирозинкінази зі специфічним механізмом дії. Це сильний, селективний зворотний інгібітор позаклітинного домену рецепторів епідермального фактора росту людини обох типів: типу 1 (HER1 або ErbB1) і типу 2 (HER2 або ErbB2) з повільним відокремленням від цих рецепторів (період напівроз'єднання більший або дорівнює 300 хв). Така дисоціація виявилася повільнішою, ніж у інших інгібіторів 4-анілінквінозолінових рецепторів, що вивчались. Лапатиніб гальмує ріст пухлинних клітин керованих ErbB *in vitro* та в різних моделях на тваринах.

Додатково до цієї дії був продемонстрований адитивний ефект у *in vitro* дослідженнях, коли лапатиніб застосовувався у комбінації з 5-фторурацилом (активний метаболіт капецитабіну) на 4 лініях пухлинних клітин.

Здатність лапатинібу гальмувати ріст була вивчена на лініях клітин, що піддавались впливу трастузумабу. *In vitro* лапатиніб зберігав значну активність на лініях пухлинних клітин молочної залози у середовищах, що містили трастузумаб. Ці дані дають можливість припустити відсутність перехресної резистентності між двома лігандами HER2+/neu(ErbB2+).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального застосування лапатиніб всмоктується не повністю та варіабельно. Коефіцієнт варіабельності площі піку під кривою „концентрація – час” (AUC) становить приблизно від 50 до 100 %. У сироватці з'являється в середньому через 15 хв (діапазон від 0 до 1,5 годин). Пік концентрації в плазмі (C_{max}) досягається через 4 години після прийому. C_{max} у рівноважному стані при щоденному прийомі 1250 мг становить, у середньому, 2,43 (1,57 – 3,77) мкг/мл, а AUC – 36,2 (23,4 – 56) 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 вищий при прийомі препарату з низьким або високим вмістом жирів

відповідно.

Розподіл. Лапатиніб має високий ступінь зв'язування (більше за 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 глікопротеїну П (ABCB1). Також *in vitro* лапатиніб стримував ефект цих переносників. Клінічне значення цих ефектів на фармакокінетику інших препаратів, а також на фармакологічну активність інших протипухлинних препаратів невідоме.

Метаболізм. Лапатиніб піддається інтенсивному 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 мікосомальні ферменти печінки: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6.

У здорових добровольців, які отримували кетоконазол (інгібітор CYP3A4) в дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів, системний розподіл лапатинібу зростав приблизно в 3,6 разів, період напіввиведення – в 1,7 разів.

У здорових добровольців, які отримували карбамазепін (індуктор CYP3A4) у дозі 100 мг 2 рази на добу протягом 3 днів та 200 мг 2 рази на добу протягом 17 днів, системний розподіл лапатинібу зменшувався приблизно на 72 %.

Виведення.

Період напіввиведення збільшується дозозалежно при прийомі одноразових доз. Рівноважний стан досягається через 6 – 7 діб застосування, період напіввиведення рівноважного стану становить 24 години. Виводиться, головним чином, через кишечник – в середньому 27 % у незміненому вигляді, менше 2 % прийнятої дози виводиться нирками у незміненому вигляді або у вигляді метаболітів.

Спеціальні групи пацієнтів.

Печінкова недостатність.

Фармакокінетика лапатинібу вивчалась при помірних (індекс Чайльд-П'ю 7-9, n=8) та тяжких (індекс Чайльд-П'ю >9, n=4) порушеннях функції печінки порівняно з 8 здоровими добровольцями. Системний розподіл (AUC) лапатинібу після одноразового прийому дози 100 мг збільшувався на 56 % та 85 % у хворих з помірною та тяжкою печінковою недостатністю відповідно. Застосовувати лапатиніб для лікування хворих з порушеною функцією печінки слід з обережністю.

Ниркова недостатність.

Фармакокінетика лапатинібу у хворих з нирковою недостатністю або при проведенні гемодіалізу не вивчалась. Однак маловірогідно, що ниркова недостатність впливає на фармакокінетику лапатинібу, виходячи з того, що менше 2 % прийнятої дози (у вигляді незміненого лапатинібу та його метаболітів) виводиться нирками.

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30° С.

Зберігати у недоступному для дітей місці

Упаковка. Блістери по 10 таблеток, 7 блістерів вміщені в картонну упаковку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоОперейшнс ЮК Лімітед (Великобританія).
Glaxo Opeareations UK Limited (Great Britain).

Місцезнаходження.

Glaxo Operations UK Limited, Priory Street, Ware, SG120DJ, UK.

ГлаксоОперейшнс ЮК Лімітед, Веа, Прайорі стріт, SG120DJ, Великобританія.