Тайверб



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Лапатиниб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальной формы, двояковыпуклые, одна сторона таблетки гладкая, на другой выгравирована надпись "GS XJG".

	1 таб.
лапатиниба дитозилата моногидрат	405 мг,
что соответствует содержанию лапатиниба	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 387 мг, повидон K30 - 58.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип A) - 40.5 мг, магния стеарат - 9 мг, вода очищенная - q.s. (удаляется в процессе производства).

Состав оболочки: опадрай желтый YS-1-12524-A - 27 мг (гипромеллоза - 17.23 мг, титана диоксид - 7.13 мг, краситель железа оксид красный (E172) - 0.005 мг, краситель железа оксид желтый (E172) - 0.21 мг, макрогол 400 - 2.16 мг, полисорбат 80 - 0.27 мг.

10 шт. - блистеры (7) - пачки картонные (2) - упаковка групповая.
140 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Лапатиниб — это обратимый селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2) рецепторами. Отличается от других быстрообратимых ингибиторов тирозинкиназы более медленной диссоциацией с ErbB1 и ErbB2 рецепторами (период диссоциации 50% лиганда из лиганд-рецепторного комплекса составляет приблизительно 300 мин).

Помимо собственной активности in vitro была показана аддитивная активность лапатиниба и фторурацила (активный метаболит капецитабина) при использовании в комбинации на четырех линиях опухолевых клеток. Ингибирующий эффект оценивался на обработанных трастузумабом клетках. Комбинация лапатиниба и трастузумаба может обеспечить аддитивный механизм действия, а также возможные непараллельные механизмы преодоления резистентности к анти-HER2 терапии.

Лапатиниб продемонстрировал значительную активность на линиях HER2-позитивных опухолевых клеток в средах, содержащих трастузумаб, и в комбинации с трастузумабом проявлял в данных клеточных линиях синергичное

действие. Эти результаты демонстрируют отсутствие перекрестной резистентности между двумя лигандами рецептора HER2 (ErbB2).

Фармакокинетика

Всасывание

Абсорбция после приема внутрь неполная и вариабельная. Коэффициент вариабельности AUC составляет от 50% до 100%. Определяется в системном кровотоке в среднем через 0.25 ч (диапазон 0-1.5 ч). C_{max} достигается примерно через 4 ч после приема лапатиниба.

C_{ss}^{max} в равновесном состоянии при ежедневном приеме в дозе 1250 мг составляет в среднем 2.43 (1.57-3.77) мкг/мл, AUC - 36.2 (23.4-56.0) мкг×ч/мл.

Системная экспозиция лапатиниба увеличивается при приеме препарата одновременно с пищей. При приеме с пищей с низким (5% жира или 500 калорий) или высоким (50% жира или 1000 калорий) содержанием жиров AUC возрастает в 3 и 4 раза (C_{max}— приблизительно в 2.5 и 3 раза), соответственно.

Распределение

Лапатиниб обладает высокой степенью связывания (более чем 99%) с альбумином и альфа$_1$-кислым гликопротеином плазмы крови.

Исследования in vitro показали, что лапатиниб является субстратом для переносчиков BCRP (белок резистентности рака молочной железы, ABCG2 - АТФ-связывающий кассетный транспортер G2) и P-гликопротеина (ABCB1 АТФ-связывающий кассетный транспортер B1). Также in vitro лапатиниб оказывал ингибирующий эффект в отношении данных переносчиков. Клиническое значение этих эффектов и влияние на фармакокинетику других препаратов, а также препаратов, обладающих противоопухолевой активностью, пока неизвестно. Лапатиниб незначительно ингибирует транспортер органических анионов (OAT) или транспортер органических катионов (OCT).

Метаболизм

Лапатиниб подвергается интенсивному метаболизму, главным образом изоферментами CYP3A4 и CYP3A5, в меньшей степени изоферментами CYP2C19 и CYP2C8 с образованием различных окисленных метаболитов.

In vitro лапатиниб в клинически значимых концентрациях ингибирует изоферменты CYP3A и CYP2C8.

Лапатиниб незначительно ингибирует следующие микросомальные ферменты печени: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6.

У здоровых добровольцев, получающих кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 200 мг 2 раза/сут в течение 7 дней, системное распределение лапатиниба увеличивалось примерно в 3.6 раза, $T_{1/2}$ - в 1.7 раза.

У здоровых добровольцев, получающих карбамазепин (индуктор изофермента CYP3A4) в дозе 100 мг 2 раза/сут, в течение 3 дней и 200 мг 2 раза/сут в течение 17 дней, системное распределение лапатиниба снижалось на 72%.

Выведение

$T_{1/2}$ увеличивается дозозависимо при приеме в однократных дозах.

Равновесное состояние достигается через 6-7 суток приема, $T_{1/2}$ вравновесном состоянии составляет 24 ч.

В основном выводится кишечником - в среднем 27% (от 3% до 67%) в неизмененном виде, менее 2% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика лапатиниба у пациентов с *нарушением функции почек* или пациентов, находящихся на гемодиализе, специально не изучалась. Однако маловероятно влияние нарушения функции почек на фармакокинетику лапатиниба, т.к. почками выводится менее 2% введенной дозы (в виде лапатиниба и его метаболитов).

Фармакокинетика лапатиниба изучалась при умеренных (n=8) и тяжелых (n=4) *нарушениях функции печени*. AUC лапатиниба после приема однократной дозы 100 мг внутрь увеличивается приблизительно на 56% и 85% у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени, соответственно. Назначать лапатиниб пациентам с нарушением функции печени необходимо с осторожностью. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью в анамнезе рекомендуется снижение дозы лапатиниба. Необходима отмена терапии лапатинибом, без последующего возобновления его применения, пациентам с тяжелой гепатотоксичностью, развившейся на фоне его применения.

Показания к применению:

Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2:

— в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклин и таксан, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшимся по поводу метастатического рака.

Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2:

— в комбинации с трастузумабом у пациентов, у которых имело место прогрессирование рака на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшимся по поводу метастатического рака.

Гормон-рецептор-позитивный метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2:

— в комбинации с ингибитором ароматазы у пациентов в постменопаузе.

Относится к болезням:

- Рак
- Рак молочной железы

Противопоказания:

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский возраст (отсутствие опыта применения).

— повышенная чувствительность к лапатинибу или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при состояниях, которые могут приводить к левожелудочковой недостаточности, нарушениях функции печени умеренной или тяжелой степени (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью), при почечной недостаточности тяжелой степени, у пациентов старше 65 лет, одновременно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Следует избегать одновременного приема с индукторами или мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, грейпфрутовым соком; с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 к CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном; с лекарственными препаратами, повышающими pH желудочного сока (снижение растворимости и абсорбции лапатиниба).

Способ применения и дозы:

Препарат Тайверб следует принимать за 1 ч до еды или через 1 ч 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 составляет1250 мг (5 таб.) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с капецитабином.

Рекомендуемая доза капецитабина - 2000 мг/м^2/сут, в 2 приема (каждые 12 ч) ежедневно с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла терапии. Рекомендуется принимать капецитабин с пищей или в течение 30 мин после приема пищи.

— в комбинации с трастузумабом

Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1000 мг (4 таб.) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с трастузумабом.

Рекомендуемая доза трастузумаба - 4 мг/кг, в виде в/в нагрузочной дозы, затем 2 мг/кг в/в 1 раз в неделю.

Гормон-рецептор-позитивный метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2

Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1500 мг (6 таб.) 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

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 США).

Диарея

Лечение лапатинибом должно быть приостановлено у пациентов с диареей 3-й степени, либо 1-й или 2-й 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 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

Опыта применения препарата у **детей** нет.

Недостаточно данных о применении лапатиниба у **пациентов пожилого возраста** (старше 65 лет).

Нет опыта применения лапатиниба у пациентов с **тяжелыми нарушениями функции почек**, однако маловероятно, что будет требоваться коррекция режима дозирования в связи с тем, что менее 2% введенной дозы выводится почками.

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.

Побочное действие:

Безопасность лапатиниба оценивалась в ходе клинических исследований как при монотерапии, так и при

применении в комбинации с трастузумабом, капецитабином и летрозолом.

Пострегистрационные данные соответствуют данным, полученным в ходе клинических исследований.

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов, систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи).

Монотерапия лапатинибом

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто - анорексия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - снижение ФВЛЖ отмечалось приблизительно у 1% пациентов, получавших лапатиниб, и протекало бессимптомно более чем в 70% случаев. После отмены лапатиниба, более чем в 70% случаев наблюдались нормализация или улучшение со стороны ФВЛЖ. Симптомное снижение ФВЛЖ наблюдалось приблизительно у 0.3% пациентов, получавших лапатиниб. Нежелательные явления, наблюдавшиеся при этом, включали одышку, сердечную недостаточность, сердцебиение.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - интерстициальная болезнь легких/пневмонит.

Со стороны ЖКТ: очень часто - диарея (которая может приводить к дегидратации, однако в большинстве случаев диарея 1 или 2 степени не приводила к отмене препарата), тошнота, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - гипербилирубинемия, гепатотоксичность. Повышение концентрации билирубина возможно вследствие угнетения лапатинибом конъюгации в печени OATP1B1 (полипептид, переносящий органические анионы 1B1) или угнетения выделения билирубина с желчью посредством P-гликопротеина или BCRP.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сыпь (включая акнеформный дерматит, в большинстве случаев проходящий, не требующий отмены препарата); часто - поражение ногтей, включая паронихию.

Аллергические реакции: редко - реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию.

Со стороны организма в целом: очень часто - слабость.

Назначение лапатиниба в комбинации с капецитабином

Дополнительно к нежелательным явлениям, наблюдавшимся на фоне монотерапии лапатинибом, следующие нежелательные явления наблюдались на фоне применения лапатиниба в комбинации с капецитабином с частотой выше 5% по сравнению с монотерапией капецитабином.

Со стороны ЖКТ: очень часто - диспепсия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сухость кожи.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином с той же частотой встречаемости, что и при монотерапии капецитабином.

Со стороны ЖКТ: очень часто - стоматит, запор, боль в животе.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - ладонно-подошвенный синдром.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - боль в конечностях, боль в спине.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Со стороны психики: очень часто - бессонница.

Со стороны организма в целом: очень часто - воспаление слизистой оболочки рта.

Назначение лапатиниба в комбинации с трастузумабом

При применении лапатиниба в комбинации с трастузумабом дополнительных нежелательных явлений, связанных с лапатинибом, отмечено не было. Наблюдалась повышенная частота возникновения кардиотоксичности, но данные явления по характеру и тяжести были аналогичны ранее наблюдаемым явлениям в программе клинических исследований лапатиниба.

Назначение лапатиниба в комбинации с летрозолом

Дополнительно к нежелательным явлениям, наблюдающимся на фоне монотерапии лапатинибом, следующие нежелательные явления наблюдались при применении лапатиниба в комбинации с летрозолом с частотой выше 5% по сравнению с монотерапией летрозолом.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - носовое кровотечение.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция, сухость кожи.

Передозировка:

Максимальная суточная доза в исследованиях составляла 1800 мг.

Более частый прием препарата может приводить к повышению концентраций лапатиниба в сыворотке крови, поэтому не следует принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами.

Симптомы: последствия, связанные с побочными эффектами, в некоторых случаях - изъязвление кожи, синусовая тахикардия (тем не менее, с нормальной ЭКГ) и/или поражение слизистой оболочки. Также наблюдались случаи передозировки без клинических симптомов.

Лечение: симптоматическая терапия. Гемодиализ не эффективен. Лечение следует проводить по назначению врача.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не известны случаи применения лапатиниба при беременности.

Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об использовании адекватной контрацепции, а также, прерывании наступившей беременности в период лечения лапатинибом.

При применении в дозах, токсичных для матери, лапатиниб не обладал тератогенными свойствами в исследованиях на беременных мышах и кроликах, но в то же время был причиной возникновения некоторых отклонений в развитии.

Неизвестно, выводится ли лапатиниб с грудным молоком. Во время терапии лапатинибом рекомендуется прекратить грудное вскармливание из-за возможного возникновения характерных нежелательных явлений у грудного ребенка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A способны влиять на фармакокинетику лапатиниба. При одновременном применении лапатиниба и некоторых ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, грейпфрутовый сок) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями. При необходимости одновременного назначения мощного ингибитора изофермента CYP3A4 следует уменьшить дозу лапатиниба до 500 мг/сут, рассчитанной так, чтобы скорректировать AUC лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без ингибиторов. Однако в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба при такой коррекции дозы у пациентов, получающих мощный ингибитор изофермента CYP3A4. После отмены мощного ингибитора, только после выведения его из организма, спустя приблизительно 1 неделю следует вновь увеличивать дозу лапатиниба до рекомендованной.

При одновременном применении лапатиниба и известных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой продырявленный) и необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями.

При необходимости одновременного назначения пациенту мощного индуктора изофермента CYP3A4 дозу лапатиниба следует подбирать, основываясь на переносимости, постепенно повышая ее с 1250 мг/сут до 4500 мг/сут или с 1500 мг/сут до 5500 мг/сут. Эта доза рассчитывается так, чтобы скорректировать AUC лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без индукторов изофермента CYP3A4. Однако в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба у пациентов, получающих мощный индуктор изофермента CYP3A4. После отмены мощного индуктора изофермента CYP3A4, только спустя приблизительно 2 недели следует вновь уменьшить дозу лапатиниба до рекомендованной.

Растворимость лапатиниба зависит от pH. Следует избегать сопутствующего применения веществ, увеличивающих pH желудочного сока, так как растворимость и абсорбция лапатиниба может уменьшаться. Ранее проводимое лечение ингибитором протонной помпы (например, эзомепразолом) снижало активность лапатиниба в среднем на 27% (в пределах от 6% до 49%). Этот эффект уменьшается с увеличением возраста примерно от 40 лет до 60 лет. Поэтому следует с осторожностью назначать лапатиниб пациентам, принимавшим ингибиторы протонной помпы.

Лапатиниб ингибирует in vitro изофермент CYP3A4 в клинически значимых концентрациях. Одновременное применение лапатиниба с мидазоламом для приема внутрь приводит к увеличению AUC мидазолама примерно на 45%. При в/в введении мидазолама не обнаруживалось клинически значимого увеличения AUC. Необходима осторожность при одновременном назначении лапатиниба и препаратов для приема внутрь с узким терапевтическим диапазоном, являющихся субстратами изофермента CYP3A4.

Лапатиниб ингибирует изофермент CYP2C8 in vitro в клинически значимых концентрациях. Следует с осторожностью назначать лапатиниб одновременно с препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами изофермента CYP2C8.

Одновременное применение лапатиниба с паклитакселом в/в повышает воздействие паклитаксела на 23% в связи с ингибированием лапатинибом изофермента CYP2C8 и/или P-гликопротеина. Повышение частоты встречаемости и выраженности диареи и нейтропении наблюдалось при применении комбинации лапатиниба и паклитаксела в клинических исследованиях. Рекомендуется с осторожностью назначать лапатиниб одновременно с паклитакселом.

Одновременное применение лапатиниба с доцетакселом в/в не оказывало значительного влияния на AUC или C_{max} каких-либо активных веществ. Однако отмечалось повышение частоты возникновения вызванной доцетакселом нейтропении.

Одновременное применение лапатиниба с иринотеканом (при введении в рамках схемы лечения FOLFIRI) приводило к повышению AUC SN-38, активного метаболита иринотекана, примерно на 40%. Точный механизм данного взаимодействия не известен. Рекомендуется с осторожностью назначать лапатиниб одновременно с иринотеканом.

Лапатиниб является субстратом для транспортных белков P-гликопротеина и BCRP. Ингибиторы и индукторы данных белков могут изменять активность и/или распределение лапатиниба.

Лапатиниб ингибирует транспортный белок P-гликопротеин in vitro в клинически значимых концентрациях. Одновременное применение лапатиниба с дигоксином при приеме внутрь приводит к повышению AUC дигоксина примерно на 98%. Следует с осторожностью назначать лапатиниб при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами P-гликопротеина.

Лапатиниб ингибирует транспортные белки BCRP и OATP1B1 in vitro. Клиническое значение данных эффектов не изучалось, но не исключено, что лапатиниб может влиять на фармакокинетику субстратов BCRP (например, топотекана) и OATP1B1 (например, розувастатина).

Сочетанное применение лапатиниба с капецитабином, летрозолом или трастузумабом не влияет на фармакокинетические параметры указанных препаратов.

Биодоступность лапатиниба зависит от приема пищи.

Особые указания и меры предосторожности:

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 продолжен, чтобы не пропустить ее снижение за пределы допустимых значений.

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 синдром удлиненного интервала QT или при одновременном применении препаратов, влияющих на увеличение интервала QT). Концентрация калия и магния в крови должна быть приведена в норму перед началом применения лапатиниба. ЭКГ с контролем интервала QT должна проводится перед началом и на протяжении всего лечения лапатинибом.

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 для исключения возникновения легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициальной болезни легких и/или пневмонита.

Диарея

Имеются сообщения о случаях диареи, в т.ч. 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-й и 4-й степени (согласно общим критериям токсичности Национального онкологического 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 в/в), использование антибиотиков, таких как

фторхинолоны (особенно, если диарея длится более 24 ч; 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 АЛТ или АСТ, превышающая ВГН в 3 раза; содержание общего билирубина, превышающее верхнюю границу нормы в 1.5 раза) наблюдались в клинических исследованиях (менее 1% пациентов) и в пострегистрационном периоде. Гепатотоксичность может быть тяжелой. Случаи с летальным исходом были зарегистрированы, хотя причинно-следственная связь с приемом лапатиниба не была установлена. Гепатотоксичность может развиваться в течение от нескольких дней до нескольких месяцев после начала терапии. Необходимо проводить контроль лабораторных показателей функции печени (аминотрансфераз, билирубина и щелочной фосфатазы) до начала терапии, далее каждые 4-6 недель в течение курса лечения и по клиническим показаниям. При возникновении тяжелых нарушений функции печени необходима отмена лапатиниба, повторное назначение препарата недопустимо.

Пациенты, несущие аллели HLA DQA1*02:01 и DRB1*07:01, имеют повышенный риск возникновения гепатотоксичности, связанный с применением лапатиниба. У пациентов, применявших лапатиниб в качестве монотерапии, общий риск развития тяжелого поражения печени (АЛТ более чем в 5 раз выше границы нормы, 3-я степень (согласно общим критериям токсичности Национального онкологического института США)) был выше (около 8%) у носителей DQA1*02:01 и DRB1*07:01, чем у не носителей (0.5%). Носительство аллели HLA свойственно (от 15% до 25%) европеоидной, азиатской, африканской и латиноамериканской популяции, 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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и к другими видам деятельности, требующим повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не изучалось. Исходя из механизма действия лапатиниба, нельзя предположить неблагоприятное влияние препарата на такие виды деятельности. Однако следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочных действий лапатиниба, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции почек не требуется коррекции режима дозирования. Нет опыта применения лапатиниба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

При нарушениях функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени препарат следует назначать с осторожностью. При тяжелых нарушениях 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.

Применение в пожилом возрасте

Недостаточно данных о применении лапатиниба у **пациентов пожилого возраста** (старше 65 лет).

Применение в детском возрасте

Противопоказано: детский возраст (отсутствие опыта применения).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Tayverb