

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЛАПАТИНІБ (LAPATINIB)

Склад:

діюча речовина: лапатиніб.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Селективний інгібітор тирозинкінази.
Код АТХ L01X E07.

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 (EGFR або ErbB1) і типу 2 (HER2 або ErbB2) з повільним відокремленням від цих рецепторів (період напівроз'єднання більший або становить 300 хв). Така дисоціація виявилася повільнішою, ніж у інших інгібіторів 4-анілінквінозолінових рецепторів, що вивчалися. 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 ErbB2.

Гормонорецепторчутливі клітини раку молочної залози (естрогено- або прогестероно-рецепторчутливі) з коекспресією ErbB2 мають тенденцію ставати резистентними до стандартної ендокринної терапії. У гормоночутливих клітинах раку молочної залози з первинно низькою експресією ErbB2 або ErbB1 підсилюється вплив цих рецепторів, тоді як пухлина стає резистентною до ендокринної терапії.

ErbB2 або ErbB1 інгібітори тирозинкінази потенційно можуть покращувати клінічну ефективність при супутньому застосуванні з ендокринною терапією.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального застосування лапатиніб всмоктується неповністю та варіабельно. Коефіцієнт варіабельності площі піка 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 години). Пік концентрації у 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 (нижче 5 %) або високим (понад 50 %) вмістом жирів 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). Також 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 мікросомальні ферменти печінки: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6. У здорових добровольців, які отримували кетоконазол (інгібітор CYP3A4) у дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів, системний розподіл лапатинібу зростав приблизно у 3,6 раза, період напіввиведення – в 1,7 раза.

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 у рівноважному стані становить 24 години. Виводиться головним чином через кишечник (у 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 (n=8) та тяжких (n=4) порушеннях функції печінки порівняно з такою у 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 у зв'язку з підвищеною експозицією препарату. Для лікування хворих з уже існуючою печінковою недостатністю слід зменшувати дозу препарату. Хворим, у яких печінкова недостатність розвинулась під час лікування Лапатинібом, застосування препарату слід припинити і не поновлювати потім (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність.

Фармакокінетика лапатинібу у хворих із 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.

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. У випадку застосування капецитабіну у комбінації з препаратом слід враховувати протипоказання капецитабіну.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лапатиніб метаболізується головним чином за допомогою CYP3A (див. розділ «Фармакокінетика»), тому інгібітори або індуктори цих ензимів можуть впливати на фармакокінетику лапатинібу.

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 Лапатинібу з сильними інгібіторами CYP3A4 (такими як ритонавір, саквінавір, телітроміцин, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон). При сумісному застосуванні Лапатинібу 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 Лапатинібу з відомими індукторами CYP3A4 (наприклад з рифампіцином, рифабутиним, 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 шлунку, 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.

Лапатиніб інгібує *in vitro* CYP3A4 у клінічно значущих концентраціях. Сумісне застосування Лапатинібу з препаратом для перорального застосування мідазоламом 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. розділ «Фармакокінетика»).

Лапатиніб інгібує *in vitro* CYP2C8 у клінічно значущих концентраціях. Слід уникати сумісного застосування лапатинібу з препаратами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами для CYP2C8, зокрема з репаглінідом (див. розділ «Фармакокінетика»).

Сумісне застосування Лапатинібу з внутрішньовенним паклітакселом збільшує експозицію паклітакселу на 23 % завдяки інгібіції лапатинібом CYP2C8 та/або P-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 доцетаксел-індукованої нейтропенії.

Сумісне застосування Лапатинібу з іринотеканом (при застосуванні як складової частини режиму FOLFIRI) приблизно на 40 % збільшує AUC SN-38 активного метаболіту іринотекану. Точний механізм такої взаємодії невідомий. Лапатиніб у комбінації з іринотеканом слід застосовувати з обережністю, ретельно моніторувати побічні реакції та зважити необхідність зменшення дози іринотекану.

Лапатиніб є субстратом для транспортних білків Pgp та BCRP. Інгібітори та індуктори цих білків можуть змінювати експозицію та/або розподіл лапатинібу.

Лапатиніб інгібує транспортні білки Pgp *in vitro* у клінічно значущих концентраціях. Сумісне застосування Лапатинібу з пероральним дигоксином приблизно на 80 % збільшує AUC дигоксины. Слід з обережністю застосовувати Лапатиніб 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, однак не можна виключити, що лапатиніб може впливати на фармакокінетику субстратів BCRP (наприклад топотекану) та OATP1B1 (наприклад розувастину) (див. розділ «Фармакокінетика»).

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

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 стінці кишечника та збільшувати біодоступність лапатинібу, тому слід уникати його застосування під час лікування Лапатинібом.

Особливості застосування.

Кардіотоксичність.

При застосуванні Лапатинібу повідомлялося про зменшення фракції викиду лівого шлуночка (див. розділ «Побічні реакції»). Застосовувати Лапатиніб для лікування хворих, у яких існують порушення функції лівого шлуночка, слід з обережністю. Перед початком лікування Лапатинібом слід визначити рівень фракції викиду лівого шлуночка у всіх хворих для того, щоб його початковий рівень у кожного хворого був у межах встановлених норм. Контроль за рівнем фракції викиду слід продовжувати під час лікування Лапатинібом 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 їх причина залишається нез'ясованою. У програмі клінічних досліджень лапатинібу побічні реакції з боку серця, включаючи зменшення фракції викиду лівого шлуночка, спостерігались у приблизно 1 % пацієнтів, які отримували лапатиніб. Симптоматичні зменшення фракції викиду лівого шлуночка спостерігались у приблизно 0,3 % пацієнтів, які отримували лапатиніб. Однак, у ході пілотного клінічного дослідження при застосуванні лапатинібу у комбінації з трастозумабом 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.

Спеціальних досліджень щодо оцінки потенційної можливості лапатинібу подовжувати інтервал QT не проводилось. Невелике подовження інтервалу QT, залежне від концентрації препарату, спостерігалось у відкритому неконтрольованому дослідженні дозозалежності лапатинібу у пацієнтів з розповсюдженим раком, тому вплив препарату на QT-інтервал виключити не можна. Таким чином, застосовувати Лапатиніб пацієнтам, у яких можливе подовження інтервалу QT (при таких станах, як гіпокаліємія, гіпомагніємія, вроджене подовження інтервалу QT або сумісне застосування інших лікарських засобів, що можуть подовжувати інтервал QT), слід з обережністю. Гіпокаліємію, гіпокальціємію або гіпомагніємію слід скорегувати перед лікуванням Лапатинібом. Перед початком лікування та під час лікування Лапатинібом потрібно виконати ЕКГ-обстеження з вимірюванням інтервалу QT.

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) (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та припинити лікування пацієнтів, у яких розвинулись симптоми III ступеня і більше (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку). Легенева токсичність може сягати важкого рівня та спричинити дихальну недостатність. Повідомлялось про летальні випадки, хоча причини цих випадків залишились нез'ясованими.

Гепатотоксичність.

За даними клінічних досліджень (<1 % пацієнтів) та післяреєстраційного застосування спостерігались явища гепатотоксичності (АЛТ або АСТ втричі вищі за верхню межу нормальних показників або загальний білірубін – у півтора раза вищий від верхньої межі норми). Явища гепатотоксичності можуть бути важкими, повідомлялося про летальні випадки, але зв'язок їх з прийомом Лапатинібу точно не встановлений. Виникати гепатотоксичність може від кількох днів після початку лікування препаратом до кількох місяців. Функцію печінки (рівень трансаміназ, білірубину та лужної фосфатази) слід перевіряти перед початком лікування, кожні 4-6 тижнів під час лікування та відповідно до клінічного стану. Якщо зміни печінкової функції є важкими, лікування Лапатинібом слід припинити і не поновлювати (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які є носіями HLA алелі DQA1*02:01 та DRB1*07:01, мають підвищений ризик лапатинібасоційованої гепатотоксичності. У великому рандомізованому клінічному дослідженні монотерапії Лапатинібом (1194 пацієнти) загальний ризик важкого печінкового ураження (АЛТ у 5 разів вище норми, III ступінь тяжкості за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку) був 2 % (1:50), ризик у носіїв DQA1*02:01 та DRB1*07:01 алелі становив 8 % (1:12), у пацієнтів, які не мали цієї алелі, ризик був 0,5 % (1:200). Носійство HLA алелів ризику є загальним явищем (15-25 %) у середовищі європейців, азійців, африканців та латиноамериканців, але є нижчим (1 %) у японців.

З обережністю слід застосовувати препарат для лікування хворих з помірною або важкою печінковою недостатністю.

У разі застосування Лапатинібу для лікування хворих з уже існуючою важкою недостатністю печінки слід зменшувати дозу препарату. При розвитку явищ гепатотоксичності під час лікування Лапатинібом застосування препарату слід припинити та не поновлювати (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Лапатиніб з обережністю слід застосовувати пацієнтам з важкою нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діарея.

При застосуванні Лапатинібу повідомлялося про розвиток діареї, включаючи важкі 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 Лапатинібом, майже у половини хворих з діареєю вона виникає вперше протягом 6 днів. Це зазвичай триває 4-5 днів. Лапатинібасоційована діарея зазвичай є невисокого ступеня тяжкості. Тяжка діарея III та IV ступеня за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку виникала у < 10 % та < 1 % пацієнтів відповідно. Раннє виявлення та втручання є критично важливим для оптимального лікування діареї. 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 доповісти про будь-які зміни у характері випорожнень кишечника. У потенційно важких випадках діареї слід визначати кількість нейтрофілів та вимірювати температуру тіла. Рекомендується починати швидке лікування діареї із застосуванням протидіарейних препаратів, таких як лоперамід, після першого неоформленого випорожнення. При важкому 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 III та IV ступеня), припинення або відміна застосування препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Тяжкі шкірні реакції.

Є повідомлення про тяжкі шкірні реакції при застосуванні лапатинібу. У разі підозри на мультиформну еритему або реакції, які є загрозливими для життя, такі як синдром Стивенса-Джонсона або токсичний епідермальній некроліз (наприклад, прогресуюче шкірне висипання часто з пухирцями або порушеннями слизової оболонки) лікування лапатинібом слід припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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 Лапатинібу 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 шлунку, 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.

Жінок репродуктивного віку слід попереджати про використання відповідних заходів контрацепції та необхідність уникати вагітності під час лікування Лапатинібом. Достатніх та відповідно контрольованих досліджень щодо застосування Лапатинібу вагітним немає. Лапатиніб не мав тератогенних властивостей у дослідженнях на вагітних тваринах, але спричиняв незначні відхилення у розвитку при застосуванні у дозах, токсичних для самки. Потенційний ризик для людей невідомий.

Слід уникати застосування Лапатинібу у період вагітності за винятком станів, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Безпечного застосування Лапатинібу в період годування груддю не встановлено. Невідомо, чи виводиться Лапатиніб у грудне молоко. Оскільки багато препаратів екскретуються у грудне молоко та зважаючи на потенційний ризик розвитку побічних реакцій у новонароджених, які знаходяться на грудному годуванні, рекомендується під час лікування Лапатинібом припинити годування груддю.

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

Клінічних досліджень із вивчення такого впливу не проводилось. Фармакологічні властивості препарату дають змогу 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.

Спосіб застосування та дози.

Курс лікування призначає лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів. Перед початком лікування необхідно визначити рівень фракції викиду лівого шлуночка для того, аби впевнитись, що його початковий рівень знаходиться у межах встановлених норм (див. розділ «Особливості застосування»). Контроль за рівнем фракції викиду лівого шлуночка повинен продовжуватись під час лікування Лапатинібом для того, щоб його зменшення не сягнуло нижче

допустимих норм (див. «Припинення прийому або зменшення дози», «Порушення з боку серцево-судинної системи»).

Лапатиніб слід приймати за 1 годину до або через 1 годину після їди (див. розділ «Фармакокінетика»). Рекомендовану добову дозу Лапатинібу не слід ділити. Для зменшення варіабельності кожного окремого пацієнта застосування Лапатинібу слід стандартизувати стосовно споживання їди, наприклад слід завжди приймати препарат за одну годину до їди.

Пропущені дози препарату не слід приймати додатково, наступний прийом препарату слід продовжити згідно з графіком застосування (див. розділ «Передозування»).

При сумісному застосуванні з іншими препаратами необхідно ознайомитися з інструкціями з медичного застосування цих препаратів.

Лапатиніб у комбінації з капецитабіном.

Рекомендована доза Лапатинібу 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.

Лапатиніб у комбінації з трастузумабом

Рекомендована доза Лапатинібу 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.

Лапатиніб у комбінації з інгібітором ароматази.

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

Рекомендована доза інгібітора ароматази летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу. При застосуванні Лапатинібу з альтернативним інгібітором ароматази необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цього препарату.

Припинення прийому або зменшення дози.

Порушення з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Особливості застосування»)

Лікування Лапатинібом 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 Лапатинібом можна не раніше як через 2 тижні 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) і лише тоді, коли рівень фракції викиду лівого шлуночка знаходиться у 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 12 тижнів лікування, дані про довготривалі наслідки обмежені.

Інтерстиціальні захворювання легень/пневмоніти (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»)

Лікування Лапатинібом слід припинити у разі появи легневих симптомів, що свідчать про розвиток інтерстиціального запалення легень/пневмоніту III ступеня і більше (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку).

Діарея (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»)

Лікування Лапатинібом слід перервати у разі появи діареї III ступеня або діареї I або II ступеня (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку) з ознаками ускладнення (від помірних до тяжких абдомінальних спазмів, нудоти або блювання більших або відповідних II ступеню тяжкості (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку), зниження працездатності, пропасниця, сепсис, нейтропенія, відкрита кровотеча або дегідратація). Поновити лікування Лапатинібом 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), коли діарея зменшиться до ступеня I або менше. Лікування Лапатинібом слід припинити назавжди, якщо у хворого діарея IV ступеня (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку).

Тяжкі шкірні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)

У разі виникнення у пацієнтів тяжких прогресуючих шкірних реакцій: висипання з пухирцями або порушеннями слизової оболонки лікування лапатинібом слід припинити.

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 II 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 I ступеня і нижче. У разі повторного виникнення токсичних проявів доза Лапатинібу може бути зменшена 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

Змінювати дозу Лапатинібу пацієнтам з легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібно. З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, оскільки відсутній досвід застосування препарату цій групі пацієнтів.

Печінкова недостатність

Лапатиніб метаболізується у печінці. Печінкова недостатність помірного та тяжкого ступеня асоціюється з 56 % та 85 % збільшенням системного впливу лапатинібу відповідно. Застосовувати Лапатиніб хворим із порушенням функції печінки слід обережно через збільшений вплив препарату (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика, спеціальні групи пацієнтів»).

Хворим з тяжкою недостатністю печінки (клас C за класифікацією Чайлда-П'ю) дозу Лапатинібу слід зменшувати. Вважається, що зменшення дози з 1250 мг до 750 мг/на добу або з 1500 мг/добу до 1000 мг/добу у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю може скоригувати системну експозицію (AUC) до нормальних величин. Однак клінічні дані стосовно такої корекції дози для хворих із тяжкою печінковою недостатністю відсутні (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика, спеціальні групи пацієнтів»).

Хворі літнього віку

Відмінностей в ефективності, переносимості та безпеці застосування препарату у комбінації з летрозолом залежно від віку виявлено не було. Даних щодо застосування препарату у комбінації з капецитабіном та трастузумабом для лікування хворих віком понад 65 років недостатньо.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Лапатинібу дітям не встановлені, тому не рекомендується його застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

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

Частіший прийом Лапатинібу може призводити до підвищення концентрації препарату у сироватці крові, тому не можна надолужувати пропущені дози, а наступну дозу слід приймати згідно зі звичайним графіком (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Симптоми

При лікуванні пацієнтів Лапатинібом були повідомлення про випадки передозування безсимптомного або такого, що супроводжувалося появою симптомів. Симптоми включали відомі побічні дії, асоційовані із застосуванням Лапатинібу (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках виникали ураження волосистої частини шкіри голови, синусова тахікардія (однак з нормальною ЕКГ) та/або запаленням слизових оболонок.

Лікування

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

Лапатинібу. Застосовується симптоматична терапія згідно з клінічним станом або згідно з національними рекомендаціями з лікування отруєнь.

Побічні реакції.

Безпека застосування Лапатинібу вивчалась як при монотерапії, так і при супутньому застосуванні з іншими хіміотерапевтичними препаратами.

Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів:

дуже часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100 < 1/10$; нечасто $\geq 1/1000 < 1/100$; рідко $\geq 1/10000 < 1/1000$; дуже рідко $< 1/10000$.

Монотерапія Лапатинібом

Метаболічні порушення

Дуже часто: анорексія.

Серцево-судинна система

Часто: зниження фракції викиду лівого шлуночка (див. розділи «Спосіб застосування та дози», *Припинення прийому або зменшення дози*, та «Особливості застосування»).

Зниження фракції викиду лівого шлуночка спостерігалось у приблизно 1 % хворих та у більше як 70 % було асимптоматичним. Стан поліпшувався або відновлювався у більш ніж 70 % випадків після припинення лікування Лапатинібом. Симптоматичне зменшення фракції викиду спостерігалось в 0,3 % пацієнтів. Симптоми включали диспное, серцеву недостатність, відчуття серцебиття.

Невелике подовження інтервалу QT, залежне від концентрації препарату, спостерігалось у відкритому неконтрольованому дослідженні I фази, тому вплив препарату на QT інтервал виключити не можна.

Дихальна система

Нечасто: інтерстиціальні захворювання легень/пневмоніт.

Травна система

Дуже часто: діарея[†], що може спричиняти дегідратацію (див. розділи «Спосіб застосування та дози», *Припинення прийому або зменшення дози*, та «Особливості застосування»), нудота, блювання.

Більшість випадків діареї були I або II ступеня тяжкості.

Гепатобіліарна система

Нечасто: гіпербілірубінемія, гепатотоксичність.

Підвищення рівня білірубіну може бути пов'язане з гальмуванням лапатинібом печінкового захоплення через органічний транспортний аніонний протеїн 1B1 (organic anion transporter protein 1B1 – OATP1B1) або гальмування екскреції у жовч через Р-глікопротеїн (p-glycoprotein) або білок резистентності раку молочної залози (breast cancer resistance protein – BCRP).

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже часто: висип[†] (включаючи акне) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», *Припинення прийому або зменшення дози*).

[†]Діарея та висип загалом мали низький ступінь тяжкості і не мали наслідком припинення лікування Лапатинібом. Хороший ефект для припинення діареї мало її активне лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Висипання мало мінущий характер у більшості випадків.

Часто: ураження нігтів, включаючи параніхії.

Імунна система

Рідко: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію (див. розділ «Протипоказання»).

Загальні порушення

Дуже часто: слабкість.

Лапатиніб у комбінації з капецитабіном.

Нижчезазначені додаткові побічні реакції спостерігалися при комбінованому застосуванні Лапатинібу з капецитабіном із частотою понад 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 Лапатинібу 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, свербіж.

Загальні розлади 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.

Лапатиніб у комбінації з трастузумабом

Додаткових побічних реакцій при застосуванні Лапатинібу з трастузумабом не відмічалось. Спостерігалась підвищена частота виникнення кардіотоксичності, але ці явища за характером та тяжкістю були аналогічними тим, що спостерігались у програмі клінічного дослідження лапатинібу (див. розділ «Особливості застосування»).

Лапатиніб у комбінації з летрозолом

Нижчезазначені додаткові побічні реакції спостерігалися при комбінованому застосуванні Лапатинібу з летрозолом із частотою понад 5 % порівняно з монотерапією летрозолом.

Нервова система:

Дуже часто: головний біль.

Судинні порушення

Дуже часто: відчуття припливів.

Дихальна система

Дуже часто: носові кровотечі, кашель, задишка.

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже часто: алопеція, сухість шкіри, свербіж.

Кістково-м'язова система та сполучна тканина

Дуже часто: біль у спині та кінцівках, артралгія.

Загальні розлади та порушення у місці введення

Дуже часто: астенія.

Умови зберігання.

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

Категорія відпуску. За рецептом.