

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛАПАТИНІБ-ВІСТА
(LAPATINIB-VISTA)

Склад:

діюча речовина: лапатиніб;

1 таблетка містить лапатинібу дитосилату 405 мг, що еквівалентно лапатинібу 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (Е 460), натрію крохмальгліколят (тип А), повідон (Е 1201), магнію стеарат (Е 470b);

оболонка: гіпромелоза (Е 464), титану діоксид (Е 171), макрогол (Е 1521), полісорбат 80 (Е 433), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні двоопуклі майже білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «250» з одного боку та пласкі з іншого.

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

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

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

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

Фармакокінетика

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

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

Розподіл. Лапатиніб має високий ступінь зв'язування (більше 99 %) з альбуміном та кислим альфа-1-глікопротеїном. Дослідження *in vitro* показали, що лапатиніб є субстратом для переносників BCRP (breast cancer resistance protein — білок резистентності раку молочної залози) та Pgp (ABCB2). Крім того, *in vitro* лапатиніб інгібував ці транспортери відтоку, а також транспортер печінкового захоплення OATP1B1 в клінічно значущих концентраціях (значення IC₅₀ дорівнювали 2,3 мкг/мл). Клінічне значення цих ефектів на фармакокінетику інших препаратів, а також на фармакологічну активність інших протипухлинних препаратів невідоме.

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

Лапатиніб у клінічно значущих концентраціях інгібує CYP3A та CYP2C8 *in vitro*. Лапатиніб незначно інгібує такі мікросомальні ферменти печінки: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6 або ферменти UGT (*in vitro* значення IC₅₀ ≥ 6,9 мкг/мл).

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

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

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

Клінічні характеристики

Показання

Застосовувати для 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 після попередньої терапії трастузумабом у комбінації з антрациклінами та таксанами у зв'язку з метастатичною хворобою;
- у складі комбінованої терапії з трастузумабом — для пацієнток із метастатичним гормононегативним раком, що прогресує після хіміотерапії, до складу якої входив трастузумаб;
- у складі комбінованої терапії з інгібітором ароматази — для жінок у постменопаузному періоді із метастатичним гормонопозитивним раком, яким не призначена хіміотерапія (в реєстраційному дослідженні пацієнтки 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 лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вплив інших лікарських засобів на лапатиніб

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

При сумісному застосуванні з сильним CYP3A4 інгібітором кетоконазолом (200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів) у здорових добровольців системна експозиція лапатинібу (100 мг на добу) збільшувалась приблизно у 3,6 раза, а період напіввиведення збільшувався у 1,7 раза. Слід уникати сумісного застосування лапатинібу із 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 лікарського засобу Лапатиніб-Віста з відомими індукторами CYP3A4 (наприклад з рифампіцином, рифабутином, карбамазепіном, фенітоїном або травою звіробою).

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

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

Вплив лапатинібу на інші лікарські засоби

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

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

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

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

Сумісне застосування 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, але припускається, що він пов'язаний з інгібуванням одного або декількох транспортних білків під впливом

лапатинібу. Лікарський засіб Лапатиніб-Віста у комбінації з іринотеканом слід застосовувати з обережністю, ретельно контролювати побічні реакції та зважити необхідність зменшення дози іринотекану.

Лапатиніб інгібує транспортні білки Pgp *in vitro* у клінічно значущих концентраціях. Сумісне застосування лапатинібу з пероральним дигоксином приблизно на 80 % збільшує AUC дигоксину. Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Лапатиніб-Віста з препаратами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами для транспортних білків Pgp.

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

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

Взаємодії з їжею та напоями

Біодоступність лапатинібу збільшується майже у 4 рази при сумісному застосуванні з їжею, залежно від вмісту в ній жирів. До 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» і «Фармакокінетика»).

Грейпфрутовий сік може інгібувати CYP3A4 у стінках кишечника та збільшувати біодоступність лапатинібу, тому слід уникати його застосування під час прийому лікарського засобу Лапатиніб-Віста.

Особливості застосування

Дані досліджень вказують на те, що комбінація лапатинібу з хіміотерапією є менш ефективною, ніж комбінація трастозумабу з хіміотерапією.

Кардіотоксичність

При застосуванні лапатинібу повідомлялося про зменшення фракції викиду лівого шлуночка (див. розділ «Побічні реакції»). Лапатиніб не оцінювали у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю. Застосовувати лапатиніб для лікування хворих з порушеннями функції лівого шлуночка слід з обережністю (включаючи одночасне застосування з потенційно кардіотоксичними лікарськими засобами). Перед початком лікування у всіх хворих слід визначити рівень фракції викиду лівого шлуночка і переконатися, що його початковий рівень перебуває 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 і спричиняти серцеву недостатність. Були повідомлення про летальні випадки, хоча причина їх виникнення залишається нез'ясованою. У програмі клінічних досліджень лапатинібу побічні реакції з боку серця, включаючи зменшення фракції викиду лівого шлуночка, спостерігались приблизно у 1 % пацієнтів, які отримували лапатиніб. Симптоматичні зменшення фракції викиду лівого шлуночка спостерігались приблизно у 0,3 % пацієнтів, які отримували лапатиніб. Однак у ході пілотного клінічного дослідження при застосуванні лапатинібу у комбінації з 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.

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

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

Інтерстиціальні захворювання легенів та пневмоніти

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

Гепатотоксичність

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

З обережністю слід застосовувати лікарський засіб Лапатиніб-Віста пацієнтам з помірною або важкою печінковою недостатністю та пацієнтам з важкою нирковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

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. Повідомлялося про летальні випадки. Діарея зазвичай виникає рано під час лікування лапатинібом, майже у половини хворих з діареєю вона виникає вперше протягом 6 днів. Зазвичай діарея триває 4–5 днів. Діарея, асоційована з прийомом лапатинібу, зазвичай є невисокого ступеня тяжкості, а тяжка діарея 3-го та 4-го ступеня за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку (США) виникала у < 10 % та < 1 % пацієнтів відповідно. На початку лікування потрібно визначити характер випорожнень пацієнта та виявити будь-які інші симптоми (лихоманка, спазматичний біль, нудота, блювання, запаморочення та спрага), щоб мати можливість спостерігати за їх змінами під час лікування та ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку діареї. Пацієнтів слід попередити, що необхідно негайно доповідати про будь-які зміни у характері випорожнень кишечника. У потенційно важких випадках діареї слід визначати

кількість нейтрофілів та вимірювати температуру тіла. Велике значення має швидке лікування діареї із використанням протидіарейних препаратів. При тяжкому перебігу захворювання може бути потрібне пероральне або внутрішньовенне введення електролітів та рідин, застосування антибіотиків, таких як фторхінолони (особливо якщо діарея триває більше 24 годин, є лихоманка або нейтропенія 3-го та 4-го ступеня), припинення або відміна застосування лапатинібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» – «Припинення прийому або зменшення дози» – «Діарея»).

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 Стівенса — Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (наприклад прогресуюче шкірне висипання, часто з пухирцями або порушеннями слизової оболонки), лікування лапатинібом слід припинити.

Супутнє застосування з інгібіторами та індукторами CYP3A4

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

Під час застосування лікарського засобу Лапатиніб-Віста потрібно уникати вживання грейпфрутового соку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується сумісне 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 шлунка, оскільки розчинність та абсорбція лапатинібу можуть зменшуватися (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Важлива інформація про допоміжні речовини

1 таблетка лікарського засобу Лапатиніб-Віста містить 40 мг натрію. Це слід враховувати, якщо пацієнт дотримується натрієвої дієти.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку

Жінок репродуктивного віку слід попередити про необхідність використовувати відповідні засоби контрацепції та уникати вагітності під час застосування лікарського засобу Лапатиніб-Віста та протягом щонайменше 5 днів після прийому останньої дози.

Вагітність

Дані щодо застосування лапатинібу вагітним жінкам відсутні. В дослідженнях на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Потенційний ризик для людини невідомий.

Під час вагітності лапатиніб слід приймати тільки у разі нагальної потреби.

Грудне годування

Безпеку застосування лапатинібу під час лактації не встановлено. Невідомо, чи екскретується лапатиніб у грудне молоко. У щурів спостерігалась затримка зростання щурят, коли вони піддавалися впливу лапатинібу через грудне молоко. Жінки, які отримують лапатиніб, мають припинити годування грудьми на період лікування та щонайменше 5-ти днів після застосування останньої дози.

Фертильність

Дані щодо застосування лапатинібу жінкам репродуктивного віку відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Лапатиніб не впливає на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Враховуючи фармакологічні властивості лапатинібу, його несприятливий вплив на такі види діяльності малоімовірний. Однак, визначаючи здатність пацієнта виконувати роботу,

що потребує підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій, слід брати до уваги клінічний стан пацієнта і характер побічних реакцій.

Спосіб застосування та дози

Курс лікування лікарським засобом Лапатиніб-Віста призначає лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів.

Статус гіперекспресії HER2 (ErbB2) має бути встановлений за наявністю ІHC3+ чи ІHC2+ з ампліфікацією генів або за ампліфікацією генів окремо. Статус HER2 має бути визначений за допомогою точних і валідованих методів.

Дози

Лапатиніб-Віста у комбінації з капецитабіном

Рекомендована доза лікарського засобу Лапатиніб-Віста становить 1250 мг (5 таблеток) 1 раз на добу щодня.

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

Лапатиніб-Віста у комбінації з трастузумабом

Рекомендована доза лікарського засобу Лапатиніб-Віста становить 1000 мг (4 таблетки) 1 раз на добу щодня.

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

Лапатиніб-Віста у комбінації з інгібітором ароматази

Рекомендована доза лікарського засобу Лапатиніб-Віста становить 1500 мг (6 таблеток) 1 раз на добу щодня.

У разі застосування лікарського засобу Лапатиніб-Віста з альтернативним інгібітором ароматази необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цього препарату.

Припинення прийому або зменшення дози

Порушення з боку серцево-судинної системи

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

Інтерстиціальні захворювання легень / пневмонії

Застосування лікарського засобу Лапатиніб-Віста слід припинити у разі появи легеневих симптомів, що свідчать про розвиток інтерстиціального запалення легень / пневмонію 3-го ступеня і більше (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку, США) (див. розділ «Особливості застосування»).

Діарея

Застосування лікарського засобу Лапатиніб-Віста слід перервати у разі появи діареї 3-го ступеня або діареї 1-го чи 2-го ступеня (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку, США) з ознаками ускладнення (помірні чи тяжкі абдомінальні спазми, нудота або блювання 2-го ступеня тяжкості і вище (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку, США), зниження працездатності, пропасниця, сепсис, нейтропенія, відкрита кровотеча або дегідратація) (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Поновити застосування лікарського засобу Лапатиніб-

Віста можна у зменшеній дозі (з 1000 мг/добу до 750 мг/добу, з 1250 мг/добу до 1000 мг/добу або з 1500 мг/добу до 1250 мг/добу), коли діарея ослабне до ступеня 1 або менше. Застосування лікарського засобу Лапатиніб-Віста слід припинити назавжди, якщо у хворого діарея 4-го ступеня (за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку, США).

Інші прояви токсичності препарату

Рішення про припинення або перерву у застосуванні лікарського засобу Лапатиніб-Віста може бути прийнято, якщо рівень токсичних проявів у хворого буде 2-го ступеня чи вище за класифікацією побічних реакцій Національного інституту раку (США). Лікування може бути поновлено зі стандартної дози 1250 мг/добу при застосуванні з капецитабіном, 1000 мг при застосуванні з трастузумабом або 1500 мг/добу при застосуванні з інгібітором ароматази, якщо рівень токсичних проявів зменшиться до 1-го ступеня і нижче. У разі повторного виникнення токсичних проявів дозу лікарського засобу Лапатиніб-Віста можна зменшити до 1000 мг/добу при застосуванні з капецитабіном, до 750 мг/добу при застосуванні з трастузумабом або 1250 мг/добу при застосуванні з інгібітором ароматази.

Ниркова недостатність

Пацієнти з легкою та помірною нирковою недостатністю не потребують коригування дози. З обережністю слід застосовувати лікарський засіб Лапатиніб-Віста пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, оскільки відсутній досвід застосування препарату цій групі пацієнтів.

Печінкова недостатність

Якщо зміни функції печінки мають тяжкий характер, застосування лікарського засобу Лапатиніб-Віста слід припинити і ніколи не поновлювати (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Хворі літнього віку

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

В клінічному випробуванні фази III, де застосовували лапатиніб у комбінації з летрозолом пацієнтам із гормон-рецептор-позитивним метастатичним раком молочної залози (популяція всіх рандомізованих пацієнтів за призначеним лікуванням N= 642), 44 % учасників були віком від 65 років. Між цими пацієнтами і пацієнтами віком до 65 років не спостерігалось загальних відмінностей щодо ефективності та безпеки застосування комбінації лапатинібу з летрозолом.

Спосіб застосування

Лікарський засіб Лапатиніб-Віста призначений для перорального застосування.

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

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

При сумісному застосуванні з іншими препаратами необхідно ознайомитися з інструкціями для медичного застосування цих препаратів стосовно дозування, включаючи зменшення дози, протипоказань та безпеки.

Діти

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

Передозування

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

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

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 відповідно до клінічного стану або згідно з національними рекомендаціями для лікування отруєнь.

Побічні реакції

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

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

Під час застосування лапатинібу в комбінації з трастузумабом не було зареєстровано додаткових небажаних реакцій. Була відзначена підвищена частота серцевої токсичності, але ці явища за характером та тяжкістю були аналогічними тим, що спостерігались у програмі клінічних досліджень лапатинібу (див. розділ «Особливості застосування. Кардіотоксичність»). Ці дані базуються на результатах впливу цієї комбінації у 149 пацієнтів в основному випробуванні.

Перелік побічних реакцій

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

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

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

<i>Порушення з боку імунної системи</i>	
Поодинокі	Реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію (див. розділ «Протипоказання»)

<i>Метаболічні порушення</i>	
Дуже часті	Анорексія
<i>Психічні порушення</i>	
Дуже часті	Безсоння*
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	
Дуже часті	Головний біль [†]
Часті	Головний біль*
<i>Серцево-судинна система</i>	
Часті	Зниження фракції викиду лівого шлуночка (див. розділи «Спосіб застосування та дози» щодо припинення прийому або зменшення дози– «Порушення з боку серцево-судинної системи» та «Особливості застосування»).
Частота невідома	Шлуночкові аритмії / <i>torsades de pointes</i> , подовження інтервалу QT на ЕКГ**
<i>Судинні порушення</i>	
Дуже часті	Відчуття припливів [†]
<i>Дихальна система</i>	
Дуже часті	Носова кровотеча [†] , кашель [†] , задишка [†]
Нечасті	Інтерстиціальні захворювання легень / пневмонії
Частота невідома	Легенева артеріальна гіпертензія**
<i>Травна система</i>	
Дуже часті	Діарея, що може спричиняти дегідратацію (див. розділи «Спосіб застосування та дози» – «Припинення прийому або зменшення дози» – «Інші прояви токсичності препарату» й «Особливості застосування»), нудота, блювання, диспепсія*, стоматит*, запор*, біль у шлунку*
Часті	Запор [†]
<i>Гепатобіліарна система</i>	
Часті	Гіпербілірубінемія, гепатотоксичність (див. розділ «Особливості застосування»)
<i>Шкіра та підшкірні тканини</i>	
Дуже часті	Висип (включаючи акнеформний дерматит) (див. розділ «Спосіб застосування та дози» – «Припинення прийому або зменшення дози» – «Інші прояви токсичності препарату»), сухість шкіри* [†] , долонно-підшовна еритродизестезія*, алопеція [†] , свербіж [†]
Часті	Ураження нігтів, включаючи параніхії, тріщини шкіри
Частота невідома	Серйозні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса — Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)**
<i>Кістково-м'язова система та сполучна тканина</i>	
Дуже часті	Біль у кінцівках* [†] , біль у спині* [†] , артралгія [†]
<i>Загальні порушення</i>	
Дуже часті	Слабкість, запалення слизової оболонки (мукозит)*, астенія [†]

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

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

** Небажані реакції, про які стало відомо зі спонтанних повідомлень та публікацій.

Опис окремих небажаних реакцій

Зменшення фракції викиду лівого шлуночка та подовження інтервалу QT

Зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) спостерігалось приблизно у 1 % хворих, які отримували лапатиніб, при цьому більш ніж у 70 % перебіг був безсимптомним. Стан поліпшився або відновився більш ніж в 70 % випадків, серед яких майже 60 % отримували лапатиніб, а приблизно в 40 % випадків застосування лапатинібу було

продовжене. Симптоматичне зменшення ФВЛШ спостерігалось в 0,3 % пацієнтів, які отримували лапатиніб як монотерапію або в комбінації з іншими протираковими лікарськими засобами. Симптоми включали задишку, серцеву недостатність та підсилене серцебиття. Загалом 58 % з цих пацієнтів, в яких не виникло жодних симптомів, одужали. Зменшення ФВЛШ спостерігалось у 2,5 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з капецитабіном, порівняно з 1,0 % пацієнтів, які отримували капецитабін як монотерапію. Зменшення ФВЛШ спостерігалось у 3,1 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з летрозолом, порівняно з 1,3 % пацієнтів, які отримували летрозол плюс плацебо. Зменшення ФВЛШ спостерігалось у 6,7 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з трастузумабом, порівняно з 2,1 % пацієнтів, які отримували лапатиніб як монотерапію. Подовження інтервалу QT (максимальне середнє $\Delta\Delta QTcF$ 8,75 с; 90 % ДІ 4,08, 13,42), залежне від концентрації препарату, було відзначено в спеціальному дослідженні у пацієнтів з поширеними солідними пухлинами (див. розділ «Особливості застосування»).

Діарея

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

Висип

Висип спостерігався приблизно у 28 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з капецитабіном, у 45 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з летрозолом, та у 23 % пацієнтів, які отримували лапатиніб в комбінації з трастузумабом. Висип зазвичай був легкого ступеня і не призводив до припинення лікування лапатинібом. Лікарям, які призначають препарати, рекомендовано оглядати шкіру пацієнта до лікування та регулярно під час лікування. Пацієнтам, у яких виникають шкірні реакції, слід поради уникати впливу сонячного світла та користуватися сонцезахисними засобами з $SPF \geq 30$. У разі виникнення шкірної реакції огляд всього тіла має виконуватися під час кожного візиту протягом місяця після її зникнення.

Пацієнтів із серйозними чи персистувальними шкірними реакціями слід направити до дерматолога.

Гепатотоксичність

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

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері; по 10 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

РЕМЕДІКА ЛТД

або

ФАРОС МТ Лімітед

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження їх діяльності.

вул. Ахарнон, Лімасол Індастріал Естейт, Лімасол, 3056, Кіпр

або

Hf62x, Промислова зона Гал Фар, Гал Фар, Бірзеббуга, VVG 3000, Мальта