|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
| **Код продукта:** | DT-LPT (L01909) |
| **МНН:** | Лапатиниб |
| **Торговое название** | Р-ЛАПАТИНИБ |
| **Лекарственная форма:** | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2) |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL01909121 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 19 августа 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо. |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо. |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc112014925)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 4](#_Toc112014926)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#_Toc112014927)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 7](#_Toc112014928)

[РЕЗЮМЕ 8](#_Toc112014929)

[1. ВВЕДЕНИЕ 11](#_Toc112014930)

[1.1. Химическое название 11](#_Toc112014931)

[1.2. Международное непатентованное название 11](#_Toc112014932)

[1.3. Торговое название 11](#_Toc112014933)

[1.4. Активные ингредиенты 11](#_Toc112014934)

[1.5. Фармакологическая группа 11](#_Toc112014935)

[1.6. Код по АТХ 11](#_Toc112014936)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 11](#_Toc112014937)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 11](#_Toc112014938)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 12](#_Toc112014939)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 15](#_Toc112014940)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 16](#_Toc112014941)

[Список литературы 16](#_Toc112014942)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 19](#_Toc112014943)

[2.1 Описание свойств исследуемого препарата 19](#_Toc112014944)

[2.1.1 Химическая формула 19](#_Toc112014945)

[2.1.2 Структурная формула 19](#_Toc112014946)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 19](#_Toc112014947)

[2.2 Лекарственная форма 19](#_Toc112014948)

[2.2.1 Название лекарственной формы 19](#_Toc112014949)

[2.2.2 Описание лекарственной формы 19](#_Toc112014950)

[2.2.3 Состав лекарственной формы 20](#_Toc112014951)

[2.2.4 Форма выпуска 23](#_Toc112014952)

[2.3 Правила хранения и обращения 24](#_Toc112014953)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 24](#_Toc112014954)

[2.3.2 Срок годности 24](#_Toc112014955)

[2.3.3 Правила по обращению с препаратом 24](#_Toc112014956)

[Список литературы 24](#_Toc112014957)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 25](#_Toc112014958)

[Введение и резюме 25](#_Toc112014959)

[3.1 Доклиническая фармакология 26](#_Toc112014960)

[3.1.1. Механизм действия 26](#_Toc112014961)

[3.1.3. Первичная фармакодинамика 27](#_Toc112014962)

[3.1.4. Вторичная фармакодинамика 29](#_Toc112014963)

[3.1.5. Фармакологическая безопасность 30](#_Toc112014964)

[3.1.6. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 31](#_Toc112014965)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 31](#_Toc112014966)

[3.2.1. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 33](#_Toc112014967)

[3.3. Токсикологические исследования 33](#_Toc112014968)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 33](#_Toc112014969)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 34](#_Toc112014970)

[3.3.3. Генотоксичность 38](#_Toc112014971)

[3.3.4. Канцерогенность 38](#_Toc112014972)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 39](#_Toc112014973)

[3.3.6. Местная переносимость 41](#_Toc112014974)

[Список литературы 41](#_Toc112014975)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 43](#_Toc112014976)

[Введение и резюме 43](#_Toc112014977)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 45](#_Toc112014978)

[4.1.1. Фармакокинетика 45](#_Toc112014979)

[4.1.2. Фармакодинамика 49](#_Toc112014980)

[4.2. Безопасность и эффективность 50](#_Toc112014981)

[4.2.1. Эффективность применения лапатиниба в рамках регистрационных исследований 50](#_Toc112014982)

[4.2.1.1. Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с капецитабином 50](#_Toc112014983)

[4.2.1.2. Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с трастузумабом 54](#_Toc112014984)

[4.2.1.3. Метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с летрозолем 55](#_Toc112014985)

[4.2.2. Безопасность лапатиниба в рамках регистрационных исследований и постмаркетингового применения 58](#_Toc112014986)

[4.2.2.1. Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с капецитабином 59](#_Toc112014987)

[4.2.2.2. Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с трастузумабом 61](#_Toc112014988)

[4.2.2.3. Метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с летрозолем 61](#_Toc112014989)

[Список литературы 65](#_Toc112014990)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 66](#_Toc112014991)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 66](#_Toc112014992)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 67](#_Toc112014993)

[5.3. Инструкции для исследователя 71](#_Toc112014994)

[5.3.1. Показания к применению 71](#_Toc112014995)

[5.3.2. Противопоказания 71](#_Toc112014996)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 72](#_Toc112014997)

[5.3.4. Способ применения и дозы 72](#_Toc112014998)

[5.3.5. Побочное действие 75](#_Toc112014999)

[5.3.6. Передозировка 78](#_Toc112015000)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 79](#_Toc112015001)

[5.3.8. Особые указания 81](#_Toc112015002)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 82](#_Toc112015003)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 84](#_Toc112015004)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 86](#_Toc112015005)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 19 августа 2022 г. Брошюры исследователя по препарату DT-LPT / Р-ЛАПАТИНИБ (МНН: лапатиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (внутренний код - L01909) (получатель РУ - АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «ОРТАТ», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Тайверб® (МНН: лапатиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцариая; производитель: Глаксо Вэллком Оперэйшенс, Великобританиям / С.К. Сандоз С.р.Л., Румыния).

**Заявляемые показания:**

* *Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):*

в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы.

* *Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):*

в комбинации с тарстузумабом у пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапиией, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы.

* *Метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):*

в комбинации с ингибитором ароматазы у пациенток в постменопаузе.

Нет данных относительно эффективности этой комбинации по сравнению с трастузумабом в комбинации с ингибитором ароматазы или химиотерапией для данной популяции пациентов.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| BCRP | breast cancer resistance protein/белок устойчивости рака молочной железы |
| Cmax | максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CYP | цитохром |
| CV | коэффициент вариации |
| EGFR | epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста |
| F | самки |
| FDA | управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| FMO | флавинсодержащая монооксигеназа |
| Н2РА | антагонисты гистамин-2-рецепторов |
| HER2 | human epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2 |
| hERG | human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевых каналов сердца |
| M | самцы |
| MTD | maximum tolerated dose, максимальная переносимая доза |
| NIH | National Institutes of Health, Национальный институт здоровья |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| T1/2 | период полувыведения |
| Tmax | время достижения максимальной концентрации |
| АД | артериальное давление |
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| АСТ | аспартатааминотрансфераза |
| ATX | анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| ВБП | выживаемость без прогрессирования |
| ВДПЗ | время до прогрессирования заболевания |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ДКИ | доклиническое исследование |
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| ГЛФ | готовая лекарственная форма |
| ДИ | доверительный интервал |
| ИБЛ | интерстициальная болезнь легких |
| ИПП | ингибиторы протонной помпы |
| КИ | клиническое исследование |
| КК | клиренс креатинина |
| мРМЖ | метастатический рак молочной железы |
| НЛР | нежелательная лекарственная реакция |
| НЯ | нежелательное явление |
| ОВ | общая выживаемость |
| ООО | общество с ограниченной ответственностью |
| ОР | относительный риск |
| РМЖ | рак молочной железы |
| САД | систолическое артериальное давление |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| УКП | улучшение клинических показателей |
| ФВЛЖ | фракция выброса левого желудочка |
| ФД | фармакодинамика |
| ФК | фармакокинетика |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ЩФ | щелочная фосфатаза |
| ЧОО | частота объективного ответа |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | электрокардиограмма |
| ЭхоКГ | эхокардиография |
| ЯМР | ядерно-магнитный резонанс |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия протокола** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 19 августа 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой злокачественное клональное разрастание доброкачественной ткани молочной железы, которое представляет серьезную угрозу для женщин во всем мире. По состоянию на 2013 год в США риск развития РМЖ у женщин составляет 1 из 8 на протяжении всей жизни, по сравнению с 1 из 11 в 1970-х годах. РМЖ является наиболее часто диагностируемым видом рака у женщин во всем мире: в 2020 году было зарегистрировано 2,26 миллиона новых случаев. РМЖ – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2018 году было зарегистрировано 70 682 новых случая, что составляет 20,9% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин.

Лапатиниб – это мощный обратимый селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с рецепторами EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и рецепторами HER2 (human epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2), характеризующийся медленной диссоциацией с данными рецепторами (период полудиссоциации равен 300 мин или более). По сравнению с другими изученными ингибиторами тирозинкиназы, лапатиниб характеризуется более медленной диссоциацией от рецепторов. Лапатиниб ингибирует рост опухолевых клеток, инициированный влиянием ErbB, как *in vitro*, так и у различных животных моделей. В России препарат зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2008 г.

Для изучения лапатиниба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства лапатиниба.

Клиническая разработка лапатиниба включает клинические исследования I фазы у пациентов с раком молочной железы, в которых была определена «оптимально переносимая схема» (OTR) лапатиниба в комбинации с капецитабином, два исследования II фазы монотерапии рака молочной железы и одно ключевое исследование III фазы у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора ErbB2 в комбинации с капецитабином. Позже были проведены исследование лапатиниба III фазы у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора ErbB2 в комбинации с трастузумабом и исследование лапатиниба III фазы у пациентов с гормонозависимым раком молочной железы и гиперэкспрессией рецептора ErbB2 в комбинации с летрозолем. Кроме того, профиль безопасности лапатиниба в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами был оценен в нескольких исследованиях I и II фазы у пациентов и у здоровых добровольцев.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с раком молочной железы, лапатиниб довольно быстро абсорбируется после введения внутрь, Сmах достигается через 4 ч. Абсолютная биодоступность лапатиниба после приема не была определена из-за сложности приготовления лекарственной формы для внутривенного введения. Предполагается, что биодоступность составляет не более 25%. Всасывание лапатиниба зависит от условий приема – натощак или с пищей, значение показателей AUC и Cmax значительно увеличивается при приеме с пищей с высоким содержанием жиров. Лапатиниб в высокой степени связывается (более 99%) с альбумином и кислым гликопротеином альфа-1. Препарат также является субстратом и ингибитором транспортеров P-гликопротеина (Pgp, ABCB1) и белка устойчивости рака молочной железы (BCRP, ABCG2). Лапатиниб подвергается экстенсивному метаболизму в организме человека c образованием многочисленных окисленных и N- и O-дезалкилированных метаболитов. Предполагается, что ни один из метаболитов не обладает значимой фармакологической активностью. Плазменные концентрации лапатиниба снижаются с периодом полувыведения до 14 часов. Однако, при ежедневном приеме происходит накопление препарата, равновесное состояние достигается через 6-7 дней, при этом эффективный период полувыведения составляет 24 часа. Лапатиниб и его метаболиты выводятся преимущественно с калом.

Согласно полученным данным, при комбинированной терапии лапатинибом с капецитабином у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2, медиана времени до прогрессирования заболевания (ВДПЗ) составляет 23,9 недель, что статистически значимо выше 18,3 недель (отношение рисков 0,57 [95% ДИ: 0,43, 0,77] p = 0,0001) по сравнению с монотерапией капецитабином. Медиана общей выживаемости для пациентов в группе комбинированной терапии с капецитабином составила 74 недели. При комбинированной терапии лапатинибом в с трастузумабом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 12 недель, что статистически значимо выше 8,1 недель (отношение рисков 0,73 [95% ДИ: 0,57, 0,93] p = 0,008) по сравнению с монотерапией лапатинибом, частота ответа составила 10,3% против 6,9%, медиана ОВ – 14 недель в комбинированной терапии против 9,5 недель монотерапии (отношение рисков 0,74 [95% ДИ: 0,57, 0,96] p = 0,026). При комбинированной терапии лапатинибом и летрозолом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 и гормонозависимыми рецепторами медиана ВБП составила 35,4 недель, частота объективного ответа (ЧОО) – 27,9%, число пациентов с улучшением клинических показателей (УКП) – 47,7%, что статистически значимо выше, чем при монотерапии летрозолом. При анализе постфактум медиана общей выживаемости (ОВ) при комбинированной терапии составила 7,78 лет.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что лапатиниб имеет хорошо изученный профиль безопасности и обладает высокой эффективностью в качестве селективного ингибитора внутриклеточной тирозинкиназы, а также успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата.

Р-ЛАПАТИНИБ (внутреннее название – DT-LPT) - воспроизведенный препарат лапатиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату лапатиниба Тайверб® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном составе вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-LPT были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Тайверб® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 250 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (2% раствор полисорбата 80 в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-LPT эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Тайверб®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата лапатиниба позволит снизить цену современной терапии рака молочной железы и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

N-[3-хлоро-4-[(3-флюорофенил)метокси]фенил]-6-[5-[(2-метилсульфонилэтиламино) метил]-2-фурил] хиназолин-4-амин

## 1.2. Международное непатентованное название

Лапатиниб.

## 1.3. Торговое название

Р-ЛАПАТИНИБ (ранее - ЛАПАТИНИБ)

Внутреннее название - DT-LPT.

Код продукта - L01909.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - Лапатиниб.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор.

## 1.6. Код по АТХ

L01XE07

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой злокачественное клональное разрастание доброкачественной ткани молочной железы, которое представляет серьезную угрозу для женщин во всем мире. По состоянию на 2013 год в США риск развития РМЖ у женщин составляет 1 из 8 на протяжении всей жизни, по сравнению с 1 из 11 в 1970-х годах. РМЖ чаще всего возникает вследствие постепенных кумулятивных генетических изменений до тех пор, пока одна клетка не получит достаточно «драйверных» мутаций для клональной и неконтролируемой пролиферации. Эти «драйверные» мутации проявляются через изменения в экспрессии рецепторов, реагирующих на межклеточные сигнальные вещества и гормоны. Согласно актуальной в настоящий момент клинически значимой классификации рак молочной железы разделяет на три основных подтипа в соответствии с изменениями в рецепторах раковых клеток: гормон-рецептор-позитивный (HR+), амплифицированный/гиперэкспрессированный рецептор-2 эпидермального фактора роста человека (HER2+) и тройной негативный (TN). Гормоноположительные опухоли разделяют на положительные по рецептору эстрогена (ER+) и/или положительные по рецептору прогестерона (PR+). Рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2+ развивается вследствие амплификации гена ERBB2, что приводит к гиперсинтезу белка рецептора HER2. Рак молочной железы TN является отрицательным на наличие всех трех (ER, PR, HER2) возможных рецепторов [1].

На момент постановки диагноза примерно 90% случаев РМЖ не являются метастатическими. Однако, в дополнение к 10% метастазов при постановке диагноза, примерно у 10-60% пациентов с локализованным РМЖ развивается системный рецидив [2]. Примерно 75% случаев РМЖ являются HR+, при этом наибольшее значение придается ER-позитивности [1]. Рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2 наблюдается в 15-30% случаев метастатического рака молочной железы. У пациентов отмечается до 25-50 копий гена HER2 и до 40-100-кратного увеличения числа молекул белка HER2, что приводит к экспрессии 2 миллионов рецепторов на поверхности опухолевых клеток. Показано, что даже эстроген, действие которого опосредовано через рецептор эстрогена (ER), активирует передачу сигналов через HER2 [3].

РМЖ является наиболее часто диагностируемым видом рака у женщин во всем мире: в 2020 году было зарегистрировано 2,26 миллиона новых случаев. Ожидается, что в Соединенных Штатах только на РМЖ будет приходиться 29% всех новых случаев рака у женщин. Согласно данным GLOBOCAN за 2018 год, стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (СПЗ) раком молочной железы сильно и положительно связаны с индексом человеческого развития (ИЧР). По данным за 2020 г., СПЗ был самым высоким в странах с очень высоким ИЧР (75,6 на 100 000 населения), тогда как в странах со средним и низким ИЧР он был более чем на 200 % ниже (27,8 на 100 000 населения и 36,1 на 100 000 населения, соответственно) [4].

Помимо того, что РМЖ является наиболее распространенным, он также является основной причиной смерти от рака среди женщин во всем мире. Во всем мире рак молочной железы стал причиной 684 996 смертей, с поправкой на возраст - 13,6 случаев смерти на 100 000 населения. Хотя показатели заболеваемости были самыми высокими в развитых регионах, 63% от общего числа смертей из-за рака молочной железы в 2020 г. приходилось на страны Азии и Африки. Большинство женщин с РМЖ в странах с высоким ИЧР, выживут; обратное верно для женщин в большинстве стран с низким уровнем дохода и во многих странах со средним уровнем дохода. В 2020 году показатель 5-летней выживаемости у женщин с РМЖ во всем мире составил 30%. При этом показатель выживаемости был значительно выше в странах с высоким ИЧР (до 75,4% и до 29% при местно-распространненом и метастатическом раке, соответственно), чем в странах с низким ИЧР (до 47,4% и 5-20% при местно-распространненом и метастатическом раке, соответственно) [4, 5].

РМЖ – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2018 году было зарегистрировано 70 682 новых случая, что составляет 20,9% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Средний возраст пациенток составил 61,5 года. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано на I–II стадиях. Так, в 2018 году этот показатель составил 71,2%, тогда как 10 лет назад равнялся 62,7%. Стандартизованный показатель смертности снизился с 2008 по 2018 гг. с 17,05 до 14,02 соответственно. Риск умереть от РМЖ у женщин в 2018 г. составил 1,6%. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 59,8% [6].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Таргетная терапия РМЖ с гиперэкспрессией HER2 включает такие классы препаратов, как моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста человека (EGFR), конъюгаты антитело-лекарственное средство [7]. Для лечения гормонозависимого рака молочной железы применяются следующие группы препаратов: агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, селективные модуляторы или антагонисты эстрогеновых рецепторов и ингибиторы ароматазы [8].

*Моноклональные антитела*

В настоящее время Управлением по контролю за качеством продуктов и медикаментов США (FDA) одобрены три моноклональных антитела против HER2: трастузумаб, пертузумаб и маргетуксимаб. Трастузумаб и пертузумаб связываются с разными внеклеточными доменами рецептора HER2 и, таким образом, имеют взаимодополняющие механизмы действия. Хотя пертузумаб сам по себе показал лишь умеренную клиническую противоопухолевую активность, он оказывает синергетический эффект в сочетании с трастузумабом. Маргетуксимаб – это недавно одобренное химерное антитело, обладающее той же эпитопной специфичностью, что и трастузумаб, а также включает сконструированный Fc-участок для усиления иммунной активации против HER2. Этот сконструированный рецептор Fc связывается с более высокой аффинностью со стимулирующим рецептором CD16A, обнаруженным на макрофагах и натуральных киллерах. Существует несколько предложенных теорий того, как моноклональные антитела оказывают противоопухолевый эффект, включая индуцирование антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), ингибирование нижестоящих путей передачи сигнала (таких как PI3K) и влияние на репарацию ДНК [7]. В Российской Федерации зарегистрированы трастузумаб под торговым наименованием Герцептин® в 2009 г. [9] и пертузумаб под торговым наименованием Перьета® в 2013 г. [10].

*Ингибиторы тирозинкиназы рецепторов EGFR*

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) связываются с аденозинтрифосфатным (АТФ)-связывающим доменом рецепторов EGFR, который ингибирует фосфорилирование тирозинкиназы и подавляет передачу сигналов в клетку. FDA одобрено несколько препаратов, включая лапатиниб, нератиниб и совсем недавно тукатиниб. Лапатиниб обратимо связывает HER1 (также известный как EGFR) и HER2. Нератиниб – ИТК второго поколения, обладающий необратимой пан-HER-активностью. Тукатиниб является мощным высокоселективным ингибитором киназного домена HER2 и минимально ингибирует рецептор EGFR, что теоретически должно снижать токсичность препарата. Преимущества ИТК включают пероральный прием и лучшее проникновение через гематоэнцефалический барьер. Также наблюдается меньшая кардиотоксичность, и пациенты, у которых развилась застойная сердечная недостаточность на фоне приема трастузумаба, могут безопасно принимать лапатинибом [7]. В Российской Федерации зарегистрирован только лапатиниб под торговым наименованием Тайверб® в 2008 г. [11].

*Конъюгаты антитело-лекарственное средство*

Конъюгаты антитело-лекарственное средство представляют собой моноклональные антитела, которые связаны с цитотоксическим агентом с помощью линкера. Из-за специфичности антител и из-за ограниченного количества молекул, которые проникают в клетку, эффективность цитотоксических препаратов, используемых в составе конъюгатов, обычно намного выше, чем при традиционной химиотерапии. Одобренные FDA в настоящее время конъюгаты антитело-лекарственное средство для рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 включают трастузумаб эмтанзин (T-DM1) и трастузумаб дерукстекан (T-DXd). В составе T-DM1 трастузумаб конъюгирован с ингибитором микротрубочек, называемым DM1, производным майтанзина. Цитотоксический агент T-DXd представляет собой ингибитор топоизомеразы I. По сравнению с T-DM1, T-DXd имеет более высокое отношение лекарственного средства к антителу (8 против 3,5). T-DXd легко проникает через клеточную мембрану и имеет короткий период полураспада, что делает его более мощным при минимальном системном воздействии [8]. В Российской Федерации зарегистрирован только трастузумаб эмтанзин под торговым наименованием Кадсила® в 20014 г. [12].

*Агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона*

Хотя у пациенток с РМЖ, получающих одновременно агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона и химиотерапию, функция яичников редко сохраняется, это лечение в значительной степени заменило оварэктомию. Большой обзор рандомизированных исследований, названный исследованием EBCTCG (Совместная группа исследователей раннего рака молочной железы), продемонстрировал, что совместная терапия этими препаратами значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) у женщин в возрасте до 50 лет. Преимущества добавления агонистов гонадотропин-высвобождающего гормона к селективным модуляторам или препаратам химиотерапии были подтверждены в других исследованиях и включали снижение частоты рецидивов и смертности [8].

*Селективные модуляторы или антагонисты эстрогеновых рецепторов*

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов избирательно блокируют передачу сигналов на уровне рецепторов к эстрогену, также ингибируя пролиферацию клеток. Тамоксифен является наиболее широко используемым препаратом этого класса, как у женщин в пременопаузе, так и у женщин в постменопаузе, и до сих пор считается препаратом выбора. При этом применение тамоксифена связано с серьезными побочными реакциями, такмими как риск рака эндометрия и тромбоэмболии. С целью ограничения частоты побочных эффектов тамоксифена и повышения эффективности терапии, были разработаны другие препараты этого класса - торемифен и ралоксифен, оба одобрены FDA [8]. В Российской Федерации зарегистрированы тамоксифен под торговым наименованием Тамоксифен® в 2005 г. [13] и торемифен под торговым наименованием Фарестон® в 2008 г. [14].

Селективные антагонисты эстрогеновых рецепторов имеют различные фармакологические характеристики, биохимическую структуру и молекулярную активность в сравнении с селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов. Селективные антагонисты эстрогеновых рецепторов вызывают подавление и деградацию эстрогеновых рецепторов и ингибируют пролиферацию эстроген-зависимых клеток РМЖ. Фулвестрант, единственный селективный антагонист эстрогеновых рецепторов, одобренный FDA для лечения пациентов с РМЖ, имеет 100-кратное сродство тамоксифена к эстрогеновым рецепторам молочной железы при отсутствии неблагоприятного воздействия на эстрогеновые рецепторы эндометрия [8]. В Российской Федерации фулвестрант зарегистрирован под торговым наименованием Фазлодекс® в 2010 г. [15].

*Ингибиторы ароматазы*

Ингибиторы ароматазы (ИА) блокируют активность фермента ароматазы, снижая уровень циркулирующих эстрогенов только у пациенток в постменопаузе. ИА неэффективны у женщин в пременопаузе с функционально активными яичниками, у которых они увеличивают секрецию гонадотропина и, следовательно, выработку эстрогена. По химической структуре и механизму действия выделяют два типа ИА: тип I - необратимые стероидные ингибиторы ароматазы, а тип II - обратимые нестероидные ингибиторы. Эксеместан является мощным необратимым стероидным ИА, который действует как ложный субстрат для ароматазы. Анастрозол и летрозол представляют собой два нестероидных ИА третьего поколения с аналогичной активностью и характеристиками. Поскольку их блокада эстрогеновых рецепторов является обратимой, требуется постоянное введение препарата. У женщин в постменопаузе с распространенным РМЖ летрозол был более эффективен, чем фадразол, нестероидный ИА второго поколения II типа с обратимым действием [8]. В Российской Федерации зарегистрированы эксеместан под торговым наименованием Аромазин® в 2010 г. [16], анастрозол под торговым наименованием Аримидекс® в 2010 г. [17] и летрозол под торговым наименованием Фемара® в 2009 г. [18].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

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

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

Лапатиниб сохранял значительную активность при изучении долгосрочного роста линий HER2-позитивных опухолевых клеток в средах, содержащих трастузумаб, и в комбинации с трастузумабом проявлял в данных клеточных линиях синергичное действие. Эти результаты демонстрируют отсутствие перекрестной резистентности между двумя лигандами рецептора HER2 (ErbB2).

В России препарат зарегистрирован и используется с 2008 г. В марте 2007 года лапатиниб был одобрен FDA, как препарат, применяющийся в совместной терапии с капецитабином для лечения пациентов с метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER2, получавших ранее антрациклины и таксаны, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы. В апреле 2008 г. лапатиниб получил одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА). Позже показания лапатиниба были расширены.

Лапатиниб имеет хороший профиль безопасности и переносимости. К настоящему моменту доступны данные о безопасности лапатиниба, полученные в ходе клинических исследований лапатиниба как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами химиотерапии, а также в ходе постмаркетингового наблюдения у более чем 20000 пациентов. Наиболее частыми побочными реакциями (>25%) на фоне терапии лапатинибом были желудочно-кишечные нарушения (например, диарея, тошнота и рвота) и сыпь. Также при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином часто (> 25%) наблюдался ​​ синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Частота развития синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии была одинаковой в группах лечения лапатинибом в сочетании с капецитабином и только капецитабином. Диарея была наиболее частой побочной реакцией, приводившей к прекращению лечения, при назначении лапатиниба в комбинации с капецитабином или летрозолом. Не сообщалось о дополнительных побочных реакциях, связанных с применением лапатиниба в комбинации с трастузумабом. В ходе постмаркетингового наблюдения отмечалась повышенная частота развития сердечной токсичности, но эти явления были сопоставимы по характеру и степени тяжести с теми, что наблюдались в ходе клинических исследований лапатиниба.

DT-LPT (Р-ЛАПАТИНИБ), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг - воспроизведенный препарат лапатиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату лапатиниба Тайверб® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном составе вспомогательных веществ. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-LPТ в сравнении с референтным препаратом Тайверб®, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата DT-LPT, с референтным препаратом Тайверб®.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата лапатиниба позволит снизить цену современной терапии рака молочной железы и повысить её доступность.

## Ожидаемые показания к применению

* *Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):*

в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы.

* *Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):*

в комбинации с тарстузумабом у пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапиией, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы.

* *Метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):*

в комбинации с ингибитором ароматазы у пациенток в постменопаузе.

Нет данных относительно эффективности этой комбинации по сравнению с трастузумабом в комбинации с ингибитором ароматазы или химиотерапией для данной популяции пациентов.

## Список литературы

1. Rozeboom B, Dey N, De P. ER+ metastatic breast cancer: past, present, and a prescription for an apoptosis-targeted future. *Am J Cancer Res*. 2019 Dec 1; 9 (12):2821-2831. PMID: 31911865; PMCID: PMC6943351.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho M. National cancer institute. SEER cancer statistics review: 1975-2011. 2015.
3. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:1-9. doi:10.1155/2014/852748
4. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4287. doi:10.3390/cancers13174287
5. Reinert T, Pellegrini R, Rol R, Werutsky G, Barrios C. Estimation of the Number of Brazilian Women Living with Metastatic Breast Cancer. *JCO Glob Oncol*. 2020;(6):307-312. doi:10.1200/jgo.19.00404
6. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Клинические рекомендации. Рак молочной железы. «Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 25.12.2020 № 17-4/4884)». https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf
7. Wynn C, Tang S. Anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer: many choices and future directions. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2022;41(1):193-209. doi:10.1007/s10555-022-10021-x
8. Lumachi F. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem*. 2015;6(3):231. doi:10.4331/wjbc.v6.i3.231
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Герцептин®, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 150 мг https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=f2331c68-3935-406c-9647-23b01cf57b0e
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Перьета®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 420 мг/14 мл, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=f76f19bf-a5f2-4baf-aaba-22ae9356a4b8
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Тайверб®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=65038757-2bea-47ef-a0fa-79fe9d684889
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Кадсила®, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 100 и 160 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=6115e205-0ac9-4cff-a106-10e242b471b2
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Тамоксифен®, таблетки, 10, 20 и 30 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=ae7f59b0-096f-4853-8283-5fc8b1b639f9
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Фарестон®, таблетки, 20 и 60 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=390b9108-7814-4974-9fda-9a823a7c84c8
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Фазлодекс®, раствор для внутримышечного введения, 250 мг/5 мл. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=97540bba-bc27-4fd8-9908-f27e1cdd86ca
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Аромазин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=cbac86b7-281a-4c05-8276-f70d29a3f860
17. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Аромазин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=cbac86b7-281a-4c05-8276-f70d29a3f860
18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Аримидекс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=86899067-12a2-4954-b7f0-8dc901d91d4b
19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Фемара®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=7d6b28c1-2baf-40b4-86fc-260bb2571f9a

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

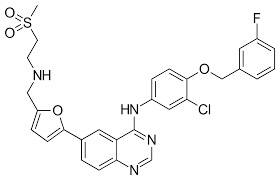
## 2.1 Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1 Химическая формула

C29H26ClFN4O4S

### 2.1.2 Структурная формула

**Рисунок 2.1.** Структурная формула лапатиниба.



**2.5. Молекулярная масса:**

581,058 г/моль.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Лапатиниб дитозилат моногидрат представляет собой кристаллический порошок желтого цвета, без запаха. Растворимость в воде составляет 0,007 мг/мл, а в 0,1 Н растворе HCl – 0,001 мг/мл при температуре 25°С.

## 2.2 Лекарственная форма

### 2.2.1 Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2 Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-LPT (Р-ЛАПАТИНИБ) планируется выпускать в единственной дозировке – 250 мг.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки желтого цвета.

### 2.2.3 Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-LPT, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

|  |  |
| --- | --- |
| **Компонент** | **Содержание, мг** |
| *Действующее вещество:* |  |
| Лапатиниба дитозилата моногидрат | 405,0 мг |
| в пересчете на лапатиниб | 250,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая 101 | 387,0 мг |
| Натрия крахмала гликолят | 40,5 мг |
| Повидон К-25 | 58,5 мг |
| Магния стеарат | 9,0 мг |
| **Масса таблетки без оболочки** | **900,0 мг** |
| Пленочная оболочка: Опадрай II 85F220031, желтый [поливиниловый спирт – 40,0 %, титана диоксид – 20,2 %, макрогол 4000 – 20,2 %, тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 4,8 %] | 27,0 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **927,0 мг** |

Препарат DT-LPT, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу основных вспомогательных веществ референтному препарату Тайверб® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), однако есть небольшое различие в качественном составе (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-LPT (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Тайверб® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 250 мг.

| **Компонент** | **DT-LPT** | **Тайверб®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Лапатиниба дитозилата моногидрат | 405,0 мг | 405,0 мг |
| в пересчете на лапатиниб | 250,0 мг | 250,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая\* | 387,0 мг | 387,0 мг |
| Натрия крахмала гликолят | 40,5 мг | - |
| Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) | - | 40,5 мг |
| Повидон\*\* | 58,5 мг | 58,5 мг |
| Магния стеарат | 9,0 мг | 9,0 мг |
| **Масса таблетки без оболочки** | **900,0 мг** | **900,0 мг** |
| Пленочная оболочка\*\*\* | 27,0 мг | 27,0 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **927,0 мг** | **927,0 мг** |
| **Примечание:**  \* В составе препарата DT-LPT целлюлоза микрокристаллическая 101;  \*\* В составе препарата DT-LPT повидон К-25, в составе препарата Тайверб® - повидон К30;  \*\*\* Состав пленочной оболочки препарата DT-LPT Опадрай II 85F220031, желтый [поливиниловый спирт – 40,0 %, титана диоксид – 20,2 %, макрогол 4000 – 20,2 %, тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 4,8 %];  Состав пленочной оболочки препарата Тайверб®: гипромеллоза, титана диоксид, краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид желтый (Е172), макрогол-400, полисорбат-80. | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-LPT были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Тайверб® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 250 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (2% раствор полисорбата 80 в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-LPT эквивалентна кинетике растворения референтного препарата, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены ниже.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-LPT, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 250 мг в сравнении с препаратом Тайверб®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 250 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося основного**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-LPT**  **(серия 010822)** | **Тайверб®**  **(серия X87X)** |
| 2% раствор полисорбата 80 в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты | 10 | 45,53 | 35,82 |
| 15 | 67,81 | 67,92 |
| 20 | 78,72 | 81,92 |
| 30 | 87,49 | 90,02 |
| 45 | 91,039 | 94,49 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***65,0*** | |
| Буферный раствор с pH 1,2 | 10 | 15,04 | 14,92 |
| 15 | 19,73 | 21,31 |
| 20 | 21,51 | 25,06 |
| 30 | 24,78 | 27,99 |
| 45 | 28,63 | 29,67 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***80,0*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 2,10 | 2,21 |
| 15 | 2,87 | 2,89 |
| 20 | 3,30 | 3,26 |
| 30 | 3,89 | 3,86 |
| 45 | 3,97 | 3,67 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***99,8*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10 | 0 | 0 |
| 15 | 0 | 0 |
| 20 | 0 | 0 |
| 30 | 0 | 0 |
| 45 | 0 | 0 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***-*** | |

**Рисунок 2-1.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-LPT и Тайверб® в дозировке 250 мг в 2% растворе полисорбата 80 в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-LPT и Тайверб® в дозировке 250 мг в буферном растворе с pH 1,2.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-LPT и Тайверб® в дозировке 250 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-LPT и Тайверб® в дозировке 250 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки и фольги алюминиевой печатной лакированной. 7 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25°С.

### 2.3.2 Срок годности

2 года.

### 2.3.3 Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения по теме: «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «Р-ЛАПАТИНИБ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг» производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация и «Тайверб таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг» производства «Глаксо Вэллком Оперэйшенс Лтд», Великобритания», от 12 августа 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-LPT (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат лапатиниба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату лапатиниба Тайверб® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном составе вспомогательных веществ, что позволяет ожидать, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-LPT были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата лапатиниба. Поскольку лекарственный препарат DT-LPT является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований лапатиниба включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакокинетических взаимодействий.

Лапатиниб – это ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и HER2 (human epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2) рецепторами. Отличается от других обратимых ингибиторов тирозинкиназы более медленной диссоциацией от ErbB 1 и от ErbB2 рецепторов (период диссоциации 50% лиганда из лиганд-рецепторного комплекса составляет не менее 300 мин). Лапатиниб ингибирует рост опухолевых клеток, вызванный ErbB, как *in vitro*, так и в ряде моделей в исследованиях на животных.

После перорального введения лапатиниб довольно быстро всасывается, хорошо связывается с белками плазмы. Основными общими для всех видов путями биотрансформации при 4-часовой инкубации были: окисление, N- и О-деалкилирование и сульфатная конъюгация. Гепатоциты мыши, крысы, обезьяны и человека дали качественно сходные профили метаболитов, отличающиеся, прежде всего, степенью метаболизма. В плазме 14-лапатиниб был наиболее представленным радиоактивным соединением у всех видов животных. Лапатиниб подвергался более экстенсивному метаболизиму у самцов крыс, чем у самок, однако метаболические профили были сходными. У собак и человека, 14C-лапатиниб был единственным присутствующим радиоактивным соединением, поддающимся количественному определению. Преобладающий путь выведения у мышей, крыс и собак – с фекалиями.

Лапатиниб не влияет на центральную нервную и дыхательную систему, однако отмечено некоторое влияние препарата на сердечно-сосудистую функцию.   
Лапатиниб ингибировал hERG-каналы в стабильно трансфицированных эмбриональных клетках почек человека со значениями показателей IC25 и IC50 равными 0,181 и 1,11 мкМ, соответственно. При дозах до 500 мг/кг у крыс или собак (приблизительно в 2 раза выше Cmax человека) не отмечалось изменений на ЭКГ.

В исследованиях при однократном введении лапатиниб оказался малотоксичным соединением. В исследованиях при многократном введении основное воздействие наблюдалось на кожу и желудочно-кишечный тракт. При этом соотношение экспозиций к экспозициям, наблюдаемым у человека при приеме в терапевтической дозе, в среднем составляло около 10.

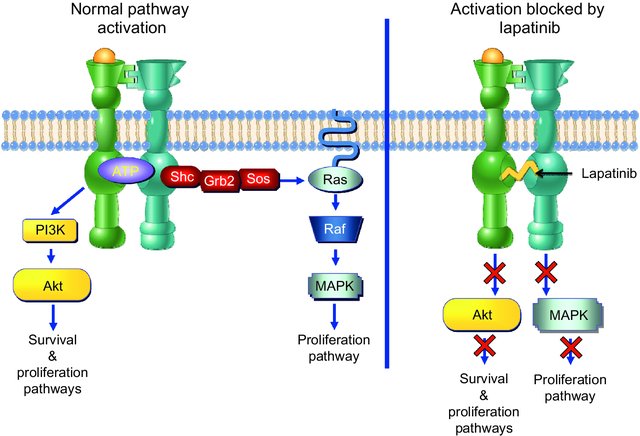
У лапатиниба не было выявлено генотоксичности. Канцерогенность не выявлена в исследованиях на мышах, в исследованиях на крысах отмечена повышенная частота гемангиом и гемангиосарком у самцов при экспозиции в 2 раза превышающей клиническую, клиническое значение этого наблюдения неизвестно. Лапитиниб не оказал влияния на спаривание, фертильность или функцию половых желез у самцов и самок крыс. В исследованиях на крысах и кроликах не было выявлено тератогенного действия. В исследовании перинатальной и постнатальной токсичности у крыс наблюдалось снижение постнатальной выживаемости и массы тела потомства. Лапатиниб не оказывает местного раздражающего действия на кожу или глаза, а также не является кожным сенсибилизатором.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Лапатиниб, 4-анилинохиназолин, – это ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и HER2 (human epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2) рецепторами. Отличается от других обратимых ингибиторов тирозинкиназы более медленной диссоциацией от ErbB 1 и от ErbB2 рецепторов (период диссоциации 50% лиганда из лиганд-рецепторного комплекса составляет не менее 300 мин). Лапатиниб ингибирует рост опухолевых клеток, вызванный ErbB, как *in vitro*, так и в ряде моделей в исследованиях на животных. Механизм действия лапатиниба представлен на рисунке ниже.

**Рисунок 3-1.** Механизм действия лапатиниба [1].



**3.1.3.** **Первичная фармакодинамика**

**Фармакодинамика *in vitro***

Внутриклеточные домены ErbB1 и ErbB2 человека были получены с использованием бакуловирусной системы экспрессии. Было показано, что лапатиниб ингибирует фосфорилирование экзогенного пептидного субстрата с IC50 9,2 нМ (ErbB1) и 10,8 нМ (ErbB2). Лапатиниб действует как обратимый ингибитор с медленной диссоциацией (период полувыведения ≥300 минут). Из-за медленной скорости диссоциации ингибирование фосфорилирования рецептора восстанавливалось лишь после 4-часовой обработки опухоли, экспрессирующей ErbB1 (15% от контрольного уровня через 96 часов после отмывки).

Лапатиниб связывается с АТФ-связывающим участком так же, как и другие хиназолиновые ингибиторы тирозинкиназ (такие как эрлотиниб и гефитиниб). В отличие от других препаратов лапатиниб обладает объемным анилиновым заместителем, который проникает глубоко в открытый задний карман, а СООН-конец смещается в положение, которое частично блокирует открытие сайта связывания ингибитора. Таким образом, диссоциация лапатиниба может требовать конформационных изменений в ErbB1, что приводит к медленной диссоциации от ErbB1 и ErbB2.

Специфичность лапатиниба изучали путем изучения 18 других протеинкиназ. ErbB4

ингибировалась при IC50 0,36 мкМ (в 36 раз выше, чем для ErbB2) и c-Src, нерецепторная тирозинкиназа, ингибировалась при IC50 3,5 мкМ (в 300 раз выше). Значения IC50 для всех других испытанных ферментов было >1000 раз больше, чем для ErbB1/ErbB2.

Был проведен ряд исследований для анализа последствий ингибирования тирозинкиназы в клеточных линиях, полученных как из трансформированных, так и из нормальных клеток.

* Лапатиниб ингибировал фосфорилирование ErbB1 и ErbB2, а также нижестоящих медиаторов Akt, Erk1 и Erk2 в линиях опухолевых клеток, гиперэкспрессирующих ErbB1 или ErbB2. Значения IC50 были от 0,1 мкМ до 3 мкМ.
* В опухолевых клетках S1, экспрессирующих высокие уровни фосфорилированного ErbB2, ингибирование фосфорилирование тирозина ErbB2 лапатинибом сопровождалось увеличением процента апоптотических клеток. В неопухолевой клеточной линии Hb4a лапатиниб снижал исходное фосфорилирование ErbB1 и ErbB2 и блокировал стимулирующий эффект EGF на фосфорилирование тирозина ErbB1. В той же клеточной линии, EGF стимулировал рост клеток на 20%, в то время как лапатиниб ингибировал рост клеток на 50%. Ингибирование роста лапатинибом не устранялось EGF.
* Повышенная экспрессия сурвивина, ингибитора апоптоза, связана с неблагоприятным прогнозом у пациентов с раком молочной железы. Применение лапатиниба на клеточных линиях рака молочной железы со сверхэкспрессией ErbB2 приводило к снижению уровня сурвивина и увеличению частоты апоптотических клеток.
* Комбинация лапатиниба с антителами против ErbB2 (поликлональные антитела антисыворотки или моноклональное антитело трастузумаб) приводила к аддитивному или синергетическому эффекту в отношении апоптоза опухолевых клеток.
* Лапатиниб сохранял значительную активность в линиях опухолевых клеток, обработанных трастузумабом, что предполагает отсутствие перекрестной резистентности между лапатинибом и трастузумабом.
* Хроническое воздействие лапатиниба на опухолевые клетки приводило к резистентности. Ингибирование экспрессии рецептора эстрогена было связано с меньшим риском развитием резистентности.
* Лапатаниб ингибировал фосфорилирование рецептора ErbB2, укороченного на NH2-конце (p95ErbB2), экспрессия которого коррелирует с метастатическим прогрессированием рака молочной железы.
* Влияние лапатиниба на рост клеток было исследовано на четырех линиях трансформированных клеток человека с гиперэкспрессией ErbB1 и/или ErB2, одной трансформированной клеточной линии человека с гиперэкспрессией мутантного Ras

и в нормальных фибробластах человека. Выраженное торможение роста было отмечено в четырех клеточных линиях с гиперэкспрессией ErbB1 и/или ErbB2 (BT474, HN5, N87 и Hb4a c5.2), в то время, как только минимальные ингибирование роста наблюдалось в клеточной линии с гиперэкспрессией Ras (Hb4a r4.2) и на фибробластах человека. Также было показано, что лапатиниб дигидрохлорид и лапатиниб дитозилат моногидрат проявляли аналогичную ингибирующую рост активность.

* Группа из 49 нормальных или трансформированных клеточных линий человека была протестирована на чувствительность к лапатинибу. Полученные значения IC50 находились в диапазоне от 0,025 до 11,5 мкМ. Наиболее чувствительные клеточные линии были получены из ткани опухоли молочной железы, желудка, легких и головы/шеи.
* Четыре линии опухолевых клеток человека с низким уровнем экспрессии ErbB2 и относительно слабым ответом на лапатаниб при монотерапии, тестировали на их реакцию на лапатиниб в комбинации с 5-фторурацилом. Клеточные линии показали реакцию на комбинацию, которая была приблизительно аддитивной.
* Два метаболита GW690006A и GSK342393A сравнивали с лапатинибом в отношении ингибирующей активности в отношении роста опухолевых клеток. Эффективность GW690006A была аналогична активности лапатиниба в одном исследовании на ErbB1-зависимой клеточной линии (HN5), но была менее эффективной в отношении ErbB2-зависимой клеточной линии BT474. GSK342393A имел гораздо более низкую активность на всех протестированных клеточных линиях [2].

**Фармакодинамика *in vivo***

Фармакодинамику лапатиниба *in vivo* изучали на моделях ксенотрансплантатов у мышей. Краткое изложение результатов исследований с применением лапатиниба в виде монотерапии представлены в таблице 3-1 [2].

**Таблица 3-1.** Обзор результатов фармакодинамических исследований [2].

| **Клеточная линия** | **Режим дозирования1** | **Исследуемые показатели** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- |
| BT474 | 0, 30, 100 мг/кг 2 р/д в течение 21 дня | Рост опухоли и фосфорилирование рецептора | Полное подавление  роста опухоли при 100 мг/кг.  Регрессия опухоли у 7/40 животных. |
| BT474 | 0, 30, 60, 100, 200 мг/кг 1 день  0, 30, 60, 100 мг/кг 1 р/д в течение 3 дней  200 мг/кг в течение 3 дней | Фосфорилирование рецептора | Полное ингибирование фосфорилирования при ≥ 100 мг/кг/день |
| HN5 | 0, 30, 100 мг/кг 2 р/д в течение 21 дня | Рост опухоли и фосфорилирование рецептора | Полное подавление  роста при 100 мг/кг.  Регрессия опухоли у 18/40  животных. Снижение уровня фосфорилирования до 93% при 150 мг/кг в течение 3 дней. |
| NCIH322 | 0, 15, 30, 45, 60, 75, 100 мг/кг 2 р/д в течение 21 дня | Рост опухоли | ≥90% ингибирование роста при  >60 мг/кг. Регресс опухоли у >80% животных, получавших ≥45 мг/кг.  Сохранение  чувствительности после 2-го  цикла терапии - полное  ингибирование роста |
| **Примечание:**  1 – во всех исследованиях лапатиниб применялся перорально.  BT474 - карцинома протоков молочной железы человека с гиперэкспрессией ErbB2.  HN5 - карцинома головы и шеи с гиперэкспрессией ErbB1.  NCI-H322 - немелкоклеточная карцинома легкого человека, экспрессирующая умеренные уровни ErbB1 и ErbB2. | | | |

Была исследована совместимость лапатиниба с традиционной противораковой терапией. Были проведены исследования с целью выявления возможных благоприятных реакций и снижения чрезмерной токсичности лапатиниба в высоких дозах путем снижения дозы в комбинированной терапии.

**3.1.4.** **Вторичная фармакодинамика**

Лапатиниб изучали на стандартной батарее из 38 различных физиологических рецепторов и ионных каналов. Лапатиниб в концентрации 30 мкМ существенно (≥50%) не изменял связывание любого из радиолигандов с их сайтами связывания, за исключением сигма-рецепторов, норадренергических и дофаминовых транспортеров и кальциевых и натриевых каналов L-типа. В отношении транспортеров катехоламинов и кальциевых каналов кривые концентрация-ответ лапатиниба показали слабый профиль связывания с субмаксимальным ингибированием связывания радиолиганда (<70%) и значением IC50 9-26 мкМ. В отношении сигма-рецептора и натриевого канала, лапатиниб продемонстрировал типичные кривые концентрация-реакция, со значениями IC50 1 и 3 мкМ, соответственно. Функциональная активность лапатиниба на сигма-рецепторах и натриевых каналах оценивали с использованием препаратов изолированного стимулированного полем левого предсердия и семявыносящего протока морской свинки, соответственно. При концентрации лапатиниба до 100 мкМ функциональной активности не наблюдалось [2].

**3.1.5. Фармакологическая безопасность**

**Влияние лапатиниба на центральную нервную систему**

Не наблюдалось никаких поведенческих или явных эффектов у крыс (3 самки) и собак (2 самца) после однократного перорального приема лапатиниба в дозах 50, 150 или 500 мг/кг, приводящих к значениям показателя Cmax у крыс в 6, 10 и 27 раз выше, чем Cmax при клинической дозе 1250мг/сут, а у собак - в 1,6, 1,8 и 3,1 выше, чем Cmax при той же клинической дозе [2].

**Влияние лапатиниба на дыхательную систему**

Морские свинки (4 самца) хорошо переносили однократные пероральные дозы лапатиниба 50, 150 или 500 мг/кг, без изменения со стороны податливости легких, сопротивления дыхательных путей, частоты дыхания или клинических наблюдений. Средние значения Cmax были только в 0,14, 0,14 и 0,27 раза выше Cmax, при клинической дозе. При такой низкой экспозиции ценность исследования сомнительна [2].

**Влияние лапатиниба на сердечно-сосудистую систему**

*Исследования in vitro*

Лапатиниб ингибировал hERG-каналы в стабильно трансфицированных эмбриональных клетках почек человека со значениями показателей IC25 и IC50 равными 0,181 и 1,11 мкМ, соответственно. Эффектов, связанных с применением лапатиниба, не отмечено в отношении показателей потенциала действия в изолированных сердечных волокнах Пуркинье собак после лечения лапатинибом в концентрации до 2560 нг/мл, что немного превышает ожидаемую Cmax человека, равную 2430 нг/мл. Кроме того, не было отмечено прямых хронотропных эффектов в изолированных предсердиях морских свинок, стимулированных полем [2].

*Исследования in vivo (крысы и собаки)*

У находящихся в сознании животных с телеметрией не было отмечено влияния применения лапатиниба на клинические проявления, температуру тела, массу тела, частоту сердечных сокращений, системное кровяное давление после однократного перорального приема в дозах до 500 мг/кг у крыс или 50 мг/кг у собак. Кроме того, при дозах до 500 мг/кг у крыс или собак (приблизительно в 2 раза выше Cmax человека) не отмечалось изменений на ЭКГ. Очень незначительное увеличение среднего систолического, среднего диастолического и среднего артериального давления было отмечены у собак при дозах ≥150 мг/кг в период времени от 6 до 14 часов после дозирования, в то время как значения перечисленных показателей для контрольной группы и группы 50 мг/кг снижались. Все значения оставались в пределах исторического диапазона для этих параметров. Хотя эти изменения считаются очень незначительными, нельзя исключать их связь с применением лапатиниба. Максимальные концентрации лапатиниба в плазме при дозе 500 мг/кг и дозе 50 мг/кг в примерно в 2 раза и 0,5 раза превышали ожидаемую Cmax для человека (2430 нг/мл). Значимых изменений артериального давления у пациентов, получавших лапатиниб, не наблюдалось [2].

**3.1.6. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Доклинических исследований фармакодинамических взаимодействий, которые могли бы быть сопоставлены с заявляемыми показаниями, не проводилось.

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетика, всасывание, распределение, метаболизм и выведение лапатиниба были изучены в ходе серии исследований на мышах, крысах, кроликах, собаках при пероральном (п/о) и внутривенном (в/в) введении сиспользованием немеченого и 14С-лапатиниба. Концентрацию лапатиниба в плазме и сыворотке крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ/МС/МС). Определение радиоактивно меченого материала в биологических образцах проводили с помощью жидкостной сцинтилляции или авторадиографии. Профилирование и идентификация метаболитов лапатиниба проводили методом ВЭЖХ с радиохимическим и УФ-детектированием, жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) со встроенным радиохимическим детектированием, жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МСМС) и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) [2].

***Абсорбция***

Фармакокинетические показатели лапатиниба после однократного дозирования приведены в таблице 3-2.

**Таблица 3-2.** Фармакокинетические показатели лапатиниба [2].

| **ФК параметры** | **Мыши** | | **Крысы** | | **Собаки** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Путь введения | в/в | п/о | в/в | п/о | в/в | п/о |
| Доза (мг/кг) | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| AUC (нг\*ч/мл) | 3469 | 1735 | 8275 | 2375 | 13111 | 8291 |
| Cmax (нг/мл) | 942 | 504 | - | 535 | - | 1016 |
| Cl (л/ч/кг) | 48,0 | - | 22,9 | - | 14,6 | - |
| Vss (л/кг) | 9,55 | - | 1,82 | - | 5,16 | - |
| T1/2 (ч) | 5,69 | 1,99 | 3,11 | 1,45 | 4,63 | 2,92 |
| F (%) | - | 50,0 | - | 28,7 | 63,2 | - |

***Распределение***

Связывание 14C-лапатиниба с белками плазмы было очень высоким (>99%) у всех исследованных видов и не зависело от концентрации. Связывание 14C-лапатиниба с эритроцитами зависело от вида и было низким у мышей, крыс и человек (отношение крови к плазме <1), тогда как у кроликов и собак коэффициент был близок к 1.

Исследования *in vitro* с использованием клеток почки собак Madin-Darby (MDCK) типа II, гетерологично экспрессирующих различные переносчики кишечного тракта, продемонстрировали, что лапатиниб является субстратом для Р-гликопротеина человека (Pgp, ABCB1) и белка резистентности рака молочной железы мыши (Bcrp, ABCG2). Лапатиниб, в концентрациях, сравнимых с Cmax человека (до 2,4 мкг/мл [4,1 мкМ]), ингибировали P-gp человека, мышиный Bcrp и транспортер органических анионов человека (OATP1B1) *in vitro*. При концентрации 30 мкМ лапатиниб ингибировал переносчик органических анионов (OAT) человека hOAT3 на 59,8%, тогда как ингибирование hOAT1, hOAT2, hOAT4, hOCT1, hOCT2, hOCT2-A, hOCT3 и hURAT1 было менее чем 50%. Исследования с использованием крыс Wistar Han, которым вводили ингибитор P-гликопротеина (GF120918) или у мышей с дефицитом P-гликопротеина показали, что проникновение в ЦНС, но не всасывание в кишечнике ослабляется Pgp.

Распределение в тканях изучали с помощью авторадиографии всего тела у белых и пигментированных крыс-самцов, которые получили однократную пероральную дозу 10 мг/кг 14C-лапатиниба. Радиоактивность хорошо распределялась в тканях в большинстве случаев в концентрациях выше, чем в крови, с пиком концентрации обычно через 4 часа после приема и в значительной степени выводилась из большинства тканей через 24 часа после дозирования. В пигментосодержащих тканях, особенно в сосудистой оболочке, радиоактивность сохранялась в течение 168 часов, предполагая, что радиоактивные продукты лапатиниба, связывались с меланином.

***Метаболизм***

Метаболизм 14C-лапатиниба *in vitro* сравнивали в гепатоцитах мыши, крысы, обезьяны и человека. Основными общими для всех видов путями биотрансформации при 4-часовой инкубации были: окисление, N- и О-деалкилирование и сульфатная конъюгация. Гепатоциты мыши, крысы, обезьяны и человека дали качественно сходные профили метаболитов, отличающиеся, прежде всего, степенью метаболизма.

Метаболизм лапатиниба оценивали как количественно, так и качественно в плазме и экскрементах крыс (10 мг/кг), собак (10 мг/кг), мышей (30 мг/кг) и людей (250 мг) после однократного перорального введения 14С-лапатиниба. В целом, 14С-лапатиниб преимущественно метаболизируется и секретируется с желчью и выводится с калом. В доклинических и клинических исследованиях метаболизма образцы мочи не анализировались из-за низкого процента дозы, выводимой этим путем. В плазме 14-лапатиниб был наиболее представленным радиоактивным соединением у всех видов животных. Лапатиниб подвергался более экстенсивному метаболизиму у самцов крыс, чем у самок, однако метаболические профили были сходными. У собак и человека, 14C-лапатиниб был единственным присутствующим радиоактивным соединением, поддающимся количественному определению. У людей не наблюдалось никаких уникальных циркулирующих метаболитов.

Окисление 14C-лапатиниба ферментами CYP и флавинсодержащей монооксигеназой (FMO) в микросомах печени человека и исслдеования на отдельных рекомбинантных CYP показали, что изофермент CYP3A4/5 ответственен за первичный метаболизм лапатиниба. Изоферменты CYP1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 2C19 в меньшей степени окисляли лапатиниб, в то время как FMO, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2E1, по-видимому, не участвуют в метаболизме препарата. Активность CYP3A4 ингибировалась лапатинибом по конкурентным, а также неконкурентным механизмам (ингибирование смешанного типа) в микросомах печени человека с кажущимся Ki равным 4 мкМ (2,3 мкг/мл). Активность CYP2C8 также подавлялась лапатинибом в микросомах печени человека с кажущейся Ki равной 0,6 мкМ (0,3 мкг/мл). Лапатиниб ингибировал метаболизм паклитаксела путем воздействия на цитохром CYP3A4 (Ki = 1,1 мкМ). Лапатиниб имел лишь незначительный эффект (<2-кратный) на период полувыведения доцетаксела и винорелбина в микросомах.

Способность лапатиниба индуцировать ферменты CYP посредством активации рецептора прегнана X (PXR) человека в анализе репортерного гена оказался низким. В первичных культурах гепатоцитов человека лапатиниб не повышал каталитическую активность CYP1A2, 2C9 или 3A4 [2].

***Экскреция (выведение)***

После приема однократной пероральной дозы 14С-лапатиниба преобладающий путь выведения у мышей, крыс и собак – с фекалиями, с очень небольшим выделением с мочой. Большая часть дозы выводилась в течение 48 часов после приема [2].

**3.2.1.** **Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Доклинических исследований лекарственного взаимодействия не проводилось. Предполагается возможность фармакокинетических взаимодействий на основании того, что лапатиниб метаболизируется в основном CYP3A4 и 3A5, является субстратом для человеческого P-gp и мышиного Bcrp, и что лапатиниб в концентрациях, соответсвующих таковым при клинических дозах для человека, ингибирует CYP3A4 и другие изоферменты цитохрома, а также ингибирует переносчики P-gp человека, Bcrp мыши и OATP1B1 [2].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Исследования токсичности при однократном введении приведены в Таблице 3-3.

**Таблица 3-3.** Токсичность лапатиниба при однократном введении [2].

| **Вид/пол/число животных в группе** | **Доза/путь введения** | **Максимальная нелетальная доза** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- |
| Мыши 6M/6F | 0, 2000 мг/кг перорально | 2000 мг/кг | Незначительное снижение массы тела, гиперплазия и/или атрофия слизистой оболочки желудка |
| Мыши 6M/6F | 0, 46 мг/кг внутривенно | 46 мг/кг | Нет |
| Крысы 6M/6F | 0, 2000 мг/кг перорально | 2000 мг/кг | Незначительное снижение массы тела, гиперплазия и/или атрофия слизистой оболочки желудка |
| Крысы 6M/6F | 0, 21,2 мг/кг внутривенно | 21,2 мг/кг | Нет |
| **Примечание:**  М-самцы, F- самки. | | | |

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Исследования токсичности при многократном введении, соответствующие критериям GLP, приведены в Таблице 3-4.

**Таблица 3-4.** Токсичность лапатиниба при многократном введении [2].

| **Исследование** | **Число животных/пол/группа** | **Доза (мг/кг)** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- |
| Мыши  13 недель | 28 | 50, 100, 200 | 200 мг/кг: ↑билирубин, центролобулярная гипертрофия печени (М),  гиперплазия слизистой толстой кишки  ≥100 мг/кг: гиперплазия слизистой оболочки слепой кишки (М), увеличение  частоты и тяжести хронического воспаления препуциальной железы (М) |
| Крысы  14 дней | 10  +5 для периода восстановления  в контрольной группе  и в группе высокой  дозы (11  дней) | 60, 240, 1000 | 1000 мг/кг: у самок крыс проявлялись тяжелые клинические признаки, животные убиты на 10 день.  ≥240 мг/кг: изменения множественных гематологических и биохимических показателей, снижение веса простаты и увеличение веса надпочечников, уменьшение веса и размера тимуса, макроскопические  изменения желтых тканей и содержимого желудка и органоморфологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта, вспомагательных органах пищеварения, лимфоретикулярные органах, скелетных мышцах, легких, надпочечниках, простате и молочной железе.  **Период восстановления:** Быстрое разрешение большинства желудочно-кишечных эффектов.  Незначительные эффекты в молочной железе, легких и простате сохранялись во время периода восстановления; в то время как все другие связанные с лечением эффекты показали тенденцию к разрешению, общее восстановление было неполным. |
| Крысы  13 недель | 12  +8 для периода восстановления  в контрольной группе  и в группе высокой  дозы (22  дня) | 20, 60, 180 | 180 мг/кг: ↓масса тела и потребление пищи (F).  Клинические признаки, связанные с лечением (вздутие живота, рыхлые фекалии, кровоподтеки рта и губ, выпадение волос, струпья, пилоэректия, красное окрашивание и желтый цвет кожи), в первую очередь у F.  Лейкоцитоз, ↑ретикулоциты. ↑желчные кислоты, ↑ веса надпочечников легких, селезенки и печени (F), ↓вес матки.  Поражения кожи (М+F), дилатация желез в желудке, гиперплазия желез в слепой кишке, ацинарная атрофия в слюнных железах, инфильтрация пигментированных макрофагов и лимфоидное истощение в лимфоидной ткани, корковая гипертрофия коры надпочечников, альвеолярный гистиоцитоз в легких, накопление пигмента и дегенерация в молочной железе, разрушение гранул зимогена  в поджелудочной железе. Кардиомиопатия. Трабекулярная атрофия бедренной кости (F)  ≥60мг/кг: ↑протромбиновое время, ↑АЛТ, АСТ. лимфоидная гиперплазия (F), поражения кожи (F), гепатоцеллюлярная гипертрофия (F)  Период восстановления: Сохранение поражений кожи.  NOAEL: 60 мг/кг (М), 20 мг/кг (F) |
| Крысы  26 недель | 12  +8 для периода восстановления  в контрольной группе  и в группе высокой  дозы | M F  20 10  60 60  180 120 | Отсутствие существенных дополнительных токсикологических эффектов по сравнению с  предыдущим исследованием.  NOAEL: 60 мг/кг (М), 10 мг/кг (F) |
| Собаки  14 дней | 3  +2 для периода восстановления  в контрольной группе  и в группе высокой  дозы | 10, 60, 360 | 360 мг/кг: слюноотделение, обезвоживание, рвота, ↓ веса селезенки и массы тимуса ↑числа лейкоцитов, ↑щелочная фосфатаза, билирубин и желчные кислоты. Поражения желудка с дегенерацией и некрозом слизистых желез, и атрофия ворсинок в тонкой кишке.  Воспалительные изменения языка и тканей десен, атрофические изменения, затрагивающие скелетные мышцы, истощение зимогена в клетках поджелудочной железы, истощение гликогена в печени  ≥60 мг/кг: потеря веса и снижение потребления пищи.  Испражнение снижено, активность снижена. ↓Лимфоциты, эозинофилы.  Поражения желудка (М). Истощение лимфоцитов ископление макрофагов в лимфоидных тканях.  Период восстановления: в конце периода восстановления не было макроскопических изменений, связанных с применением лапатиниба. Лимфоидное истощение вилочковой железы и атрофия скелетных мышц (1М) присутствовали в конце восстановительного периода, другие микроскопические изменения разрешились. |
| Собаки  13 недель | 4  +2 для периода восстановления  в контрольной группе  и в группе высокой  дозы (22  дня) | 10, 40, 160 | 160 мг/кг: потеря массы тела. Поражение кожи и слизистой оболочки, обесцвечивание шерсти. ↑лейкоциты (F), ↑билрубин, желчные кислоты, щелочная фосфатаза, АЛТ, глобулин, холестерин.  ↓Масса тимуса. ↑ Относительная масса надпочечников и печени (М)  ≥40 мг/кг: Эпидермальные изменения на лапах. ↑Относительного веса легких (М). Лимфоидное истощение во многих тканях (желудочно-кишечный тракт, лимфатические узлы, селезенка и тимус); истощение запасов гликогена и вакуолизация печени; атрофия слизистой оболочки ЖКТ, изъязвление/воспаление языка и полости рта; атрофия скелетных мышц, атрофия и истощение зимогена в поджелудочной железе.  Печень - хроническое воспаление и гиперплазия желчных протоков;  Надпочечник - цитоплазматическое изменение; молочные железы – уменьшенные пролиферации;  Костный мозг – гипоклеточность;  Придаток яичка - эпителиальная вакуолизация;  Кожа - дермальное хроническое воспаление с ассоциированной гиперплазией и эрозией эпидермиса.  Также наблюдалось общее повышение пигментации во многих тканях (надпочечники, желудочно-кишечный тракт, печень, легкие, лимфатические узлы, селезенка, кожа, вилочковая железа, почка, слезная железа, железы языка, молочная железа, яичники и матка).  Период восстановления: сохранение повышенного отложения пигмента во многих тканях (печень, тимус, кожа лап, желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая, подвздошная, слепая кишка, толстая кишка, прямая кишка, молочная железа, яичники, матка, мезентериальные лимфатические узлы и нижнечелюстные лимфатические узлы) и повышенная тяжесть лимфоидного истощения тимуса (M+F).  Истощение гепатоцеллюлярного гликогена, увеличение тяжести поражения печени, хроническое воспаление и кожное хроническое активное воспаление кожи лапы с сопутствующей гиперплазией эпидермиса, эпидермальной эрозией и/или инвазии *Demodex spp*. (F).  NOAEL: 10 мг/кг |
| Собаки  39 недель | 4  +2 для периода восстановления  в контрольной группе  и в группе высокой  дозы | 10, 40, 100 | За исключением гепатоцеллюлярной дегенерации/некроза и холестаз у двух претерминальных самцов и одной терминальной самки в дозе 100 мг/кг, не было выраженной токсичности, которая наблюдалось в предыдущих исследованиях меньшей продолжительности.  NOAEL: 10 мг/кг |
| **Примечание:**  М-самцы, F- самки. | | | |

В заключение следует отметить, что исследования токсичности повторных доз не выявили каких-либо серьезных эффектов, отличных от тех, которые можно было бы ожидать, основываясь на механизме действия (эффекты наблюдались в основном на коже и желудочно-кишечном тракте) [2].

Результаты токсокинетических исследований представлены в таблице ниже.

**Таблица 3-5.** Токсокинетические данные в исследованиях многократного введения [2].

| **Исследование** | **День/Неделя** | **Доза (мг/кг/день)** | **AUC (нг\*ч/мл)** | | **Cmax (нг/мл)** | | **Кратность экспозиции (по AUC)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| Мыши,  14 дней | День 1 | 100  300  1000 | 123343 272380 540545 | 58752 251379 806704 | 15220 27077 23788 | 14057 23224 29924 | 3,4  7,5  15 | 1,6 6,9  22 |
| Мыши,  13 недель | День 28 | 50  100  200 | 20621 57683 116278 | 15092 38215 85981 | 5324 7901 10675 | 4611 7127 8638 | 0,57 1,6  3,2 | 0,42 1,1 2,4 |
| Крысы,  14 дней | День 1 | 60  240  1000 | 39743 178315 297944 | 219857 2015001 1131015 | 4753 5604 7507 | 13996 46238 37015 | 1,1  4,9  8,2 | 6,1  56  31 |
| Крысы,  13 недель | День 22 | 20  60  180 | 5796 28417 117966 | 56682 318476 692018 | 1026 4234 7983 | 6646 23355 40306 | 0,16 0,78 3,3 | 1,6 8,8  19 |
| Крысы,  26 недель | День 85 | 10  20  60  120  180 | 7621 23765  92604 | 21124  195282 384908 | 2327 3401  10607 | 3320  20976 24949 | 0,21 0,66  2,6 | 0,58  5,4  11 |
| Собаки,  7 дней | День 7 | 30  60  120 | 16436 30876 85961 |  | 1470 2092 6225 |  | 0,45 0,85 2,4 |  |
| Собаки,  14 дней | День 1 | 10  60  360 | 4206 60253 145880 | 8685 46256 352644 | 663 3239 6629 | 972 3716 9083 | 0,12 1,7  4,0 | 0,24 1,3 9,7 |
| Собаки,  13 недель | День 29 | 10  40  160 | 3748 20767 79204 | 8182 36302 107409 | 451 1640 4183 | 1008 2525 5560 | 0,10 0,57 2,2 | 0,23 1,0 3,0 |
| Собаки,  39 недель | Неделя 26 | 10  40  100 | 5593 14117 70468 | 7900 42980 93499 | 683 1110 4305 | 1002 2922 5592 | 0,15 0,39 1,9 | 0,22 1,2 2,6 |
| **Примечание:**  М-самцы, F- самки. | | | | | | | | |

### 3.3.3. Генотоксичность

Не выявлено генотоксического потенциала лапатиниба в стандартной серии тестов (тест Эймса у бактерий и исследование мутаций на клетках млекопитающих, хромосомные аберрации *in vitro* в клетках яичника китайского и лимфоцитах человека, исследования *in vivo* в костном мозге крыс) [2].

### 3.3.4. Канцерогенность

В исследованиях канцерогенности лапатиниб вводили перорально в течение до 104 недель в дозах 75 и 150 мг/кг/день самцам мышей и в дозах 75, 150 и 300 мг/кг/день самкам мышей (экспозиция примерно в 0,7-2 раза выше, чем ожидаемая клиническая экспозиция у человека на основе значения AUC для клинической дозы 1250 мг/сут при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином) и в дозах 60, 120, 240 и 500 мг/кг/день самцам крыс (экспозиция примерно в 0,6–2,3 раза раза выше, чем ожидаемая клиническая экспозиция у человека на основе значения AUC) и в дозах 20, 60 и 180 мг/кг/день самкам крыс (экспозиция примерно в 1,4-10 раз выше, чем ожидаемая клиническая экспозиция у человека на основе значения AUC для клинической дозы 1250 мг/сут при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином). Не было выявлено признаков канцерогенности у мышей. У самцов крыс наблюдалась повышенная частота возникновения гемангиом и гемангиосарком всего тела [3].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности, соответствующие критериям GLP, приведены в Таблице 3-6.

**Таблица 3-6.** Обзор результатов исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности лапатиниба [2].

| **Исследование** | **Число животных, способ введения** | **Доза (мг/кг)** | **Период дозирования** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фертильность самцов  Крысы | 25 M  пероральный зонд | 20  60  180 | от 63 до 67 дней (4  недель до спаривания, во время периода спаривания и до конца исследования) | Отсутствие воздействия препарата на спаривание, фертильность или функции половых желез в любой дозе |
| Фертильность самцов  Крысы | 25 F  пероральный зонд | 20  60  120 | за 15 дней до спаривания, во время периода спаривания и до 6 дня беременности | Отсутствие воздействия препарата на функции половых желез, спаривание или фертильность. Материнская токсичность при ≥60 мг/кг.  Токсичность в отношении развития потомства проявляется снижением  массы тела при ≥60 мг/кг увеличением эмбриолетальности при 120 мг/кг |
| Эмбрио-фетальное развитие  Крысы | 24 F | 30  60  120 | с 7 по 17 день  беременности | **Материнские эффекты:**  120 мг/кг: снижение скорости прироста массы тела (31%) и потребления пищи  **Эмбриофетальные эффекты:**  120 мг/кг: более высокая частота поражения левой пупочной артерии и шейного ребра,  ≥60 мг/кг: преждевременная оссификация  **NOAEL:**  Материнская функция: 60 мг/кг  Развитие потомства: 120 мг/кг |
| Эмбрио-фетальное развитие  Кролики | 20 F | 30  60  120 | с 7 по 20 день  беременности | **Материнские эффекты:**  120 мг: одна смерть, четыре аборта  ≥60 мг/кг: снижение массы тела  и потребления пищи  **Влияние на плод:**  ≥60 мг/кг: уменьшение массы тела плода (5-10%) и увеличение  количества плодов с изменениями,  преимущественно незначительные скелетные вариации (нарушения окостенения черепа, угловатые крылья подъязычной кости)  **NOAEL:**  Материнская функция: 30 мг/кг  Развитие потомства: 30 мг/кг |
| Пери- и постнатальное развитие  Кролики | 24 F | 20  60  120 | с 6 дня беременности до 20 дня лактации | **Материнские эффекты:**  120 мг/кг: снижение скорости прироста массы тела  ≥60 мг/кг: снижение потребления пищи  **Эффекты F1:**  ≥60 мг/кг: снижение послеродовой  выживаемости, снижение массы тела и увеличение массы тела  Не отмечено влияния на репродуктивную функцию поколения F1, родительскую функцию поколения F1  и развитие поколения F2  при дозвх лапатиниба 20 и 60 мг/кг Оценка при дозе 120 мг/кг отсутсвует из-за потери помета |
| **Примечание:**  М-самцы, F- самки. | | | | |

Результаты токсокинетических исследований представлены в таблице ниже.

**Таблица 3-7.** Токсокинетические данные в исследованиях репродуктивной и онтогенетической токсичности [2].

| **Исследование** | **Доза (мг/кг/день)** | **AUC (нг\*ч/мл)** | **Cmax (нг/мл)** | **Кратность экспозицииa (по AUC)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Эмбрио-фетальное развитие  Крысы | 30  60  120 | 48941  149729  294641 | 5540  17423  21401 | 1,4  4,1  8,1 |
| Эмбрио-фетальное развитие  Кролики | 30  60  120 | 1032  2943  8453 | 144  418  667 | 0,03  0,08  0,2 |
| **Примечание:**  a – из расчета значения показателя AUC 36200 нг\*ч/мл на 14 день после приема лапатиниба в дозе 1250 мг/день | | | | |

Лапатиниб не оказал влияния на спаривание, фертильность или функцию половых желез у самцов и самок крыс. Наблюдались снижение массы тела плода и повышенная летальность эмбрионов у крыс, получавших лапатиниб на ранних сроках эмбрионального развития.

В исследованиях на крысах и кроликах не было выявлено тератогенного действия лапатиниба. Тем не менее, применение лапатиниба было связано с задержкой роста и отклонениями в развитии при 4-кратном клиническом воздействии у крыс и при экспозиции от 8 до 23% от клинической у кроликов.

В исследовании перинатальной и постнатальной токсичности у крыс наблюдалось снижение постнатальной выживаемости и массы тела потомства. Исследование перекрестного вскармливания, проведенное не в соответствии с требованиями GLP, показало, что повышенная смертность потомства была вызвана воздействием на организм матери, в то время как у детенышей, подвергшихся воздействию молока самок, получавших лапатиниб, наблюдалась задержка роста [2].

### 3.3.6. Местная переносимость

Исследования раздражения кожи и глаз под действием лапатиниба проводились на новозеландских белых кроликах. Исследования сенсибилизации проводились на морских свинках Hartley. Все исследования проводились с использованием лапатиниба дитозилата моногидрата. Согласно полученным результатам, лапатиниб не оказывает местного раздражающего действия на кожу или глаза, а также не является кожным сенсибилизатором [2].

## Список литературы

1. Slingerland J, Lee, Gallas, Pegram, Slingerland J. Lapatinib: new opportunities for management of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2010:79. doi:10.2147/bctt.s5929
2. EMA. Assesment report for Tyverb. EMEA/302222/2008. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tyverb-epar-public-assessment-report\_en.pdf
3. FDA. Tykerb® (lapatinib) tablets for oral use. Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2022/022059s031lbl.pdf

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Так как препарат DT-LPT (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат лапатиниба, ожидается, что его клинические свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Тайверб®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-LPT полностью соответствует по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах лапатиниба у человека, полученные в исследованиях препарата Тайверб®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-LPT пока не проводились.

Клиническая разработка лапатиниба включает клинические исследования I фазы у пациентов с раком молочной железы, в которых была определена «оптимально переносимая схема» (OTR) лапатиниба в комбинации с капецитабином, два исследования II фазы монотерапии рака молочной железы и одно ключевое исследование III фазы у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора ErbB2 в комбинации с капецитабином. Позже были проведены исследование лапатиниба III фазы у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора ErbB2 в комбинации с трастузумабом и исследование лапатиниба III фазы у пациентов с гормонозависимым раком молочной железы и гиперэкспрессией рецептора ErbB2 в комбинации с летрозолем. Кроме того, профиль безопасности лапатиниба в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами был оценен в нескольких исследованиях I и II фазы у пациентов и у здоровых добровольцев.

Самая высокая разовая доза для здоровых добровольцев составляла 250 мг, а наивысшая изученная повторная доза, применявшаяся в течении 8 дней, составила 175 мг. В исследованиях у пациентов применялись многократные дозы до 1800 мг в день. Диарея являлась значимым дозолимитирующим фактором в исследованиях подбора дозы Явных отличий в фармакокинетике лапатиниба между здоровыми субъектами и пациентами с раком молочной железы не выявлено.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с раком молочной железы, лапатиниб довольно быстро абсорбируется после введения внутрь, Сmах достигается через 4 ч. Абсолютная биодоступность лапатиниба после приема не была определена из-за сложности приготовления лекарственной формы для внутривенного введения. Предполагается, что биодоступность составляет не более 25%. Всасывание лапатиниба зависит от условий приема – натощак или с пищей, значение показателей AUC и Cmax значительно увеличивается при приеме с пищей с высоким содержанием жиров. Лапатиниб в высокой степени связывается (более 99%) с альбумином и кислым гликопротеином альфа-1. Препарат также является субстратом и ингибитором транспортеров P-гликопротеина (Pgp, ABCB1) и белка устойчивости рака молочной железы (BCRP, ABCG2). Лапатиниб подвергается экстенсивному метаболизму в организме человека c образованием многочисленных окисленных и N- и O-дезалкилированных метаболитов. Предполагается, что ни один из метаболитов не обладает значимой фармакологической активностью. Плазменные концентрации лапатиниба снижаются с периодом полувыведения до 14 часов. Однако, при ежедневном приеме происходит накопление препарата, равновесное состояние достигается через 6-7 дней, при этом эффективный период полувыведения составляет 24 часа. Лапатиниб и его метаболиты выводятся преимущественно с калом.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности лапатиниба (Тайверб®) были проведены у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора ErbB2 и у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора ErbB2 и гормоночувствительными рецепторами на раковых клетках.

Эффективность лапатиниба в комбинации с другими лекарственными препаратами была оценена в 3 исследованиях III фазы, включавшими в общей сложности 1866 взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Из них лапатиниб был применен у 1148 пациентов, а именно для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином у 198 пациентов, для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в комбинации с трастузумабом у 148 пациентов, для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в качестве монотерапии у 148 пациентов и для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гормонозависимыми рецепторами на раковых клетках в комбинации с летрозолом у 654 пациентов.

Критерии оценки эффективности несколько различались в проведенных исследованиях. Так, первичной конечной точкой в исследовании комбинированной терапии с капецитабином было время до прогрессирования заболевания (ВДПЗ). В исследовании комбинированной терапии с трастузумабом и в исследовании комбинированной терапии с летрозолом первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Частота ответа и общая выживаемость (ОВ) были вторичными конечными точками в исследовании комбинации с трастузумабом, в исследовани комбинации с капецитабином в качестве вторичной конечной точки использовалась ОВ. В исследовании комбинации с летрозолом вторичными конечными точками эффективности были частота ответа, ОВ и процент пациентов с УКП. Также проводился анализ постфактум с анализом ОВ через 5 лет после проведения изначально запланированного анализа выживаемости.

Согласно полученным данным, при комбинированной терапии лапатинибом с капецитабином у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2, медиана ВДПЗ составляет 23,9 недель, что статистически значимо выше 18,3 недель (отношение рисков 0,57 [95% ДИ: 0,43, 0,77] p = 0,0001) по сравнению с монотерапией капецитабином. Медиана общей выживаемости для пациентов в группе комбинированной терапии с капецитабином составила 74 недели. При комбинированной терапии лапатинибом в с трастузумабом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 медиана ВБП составила 12 недель, что статистически значимо выше 8,1 недель (отношение рисков 0,73 [95% ДИ: 0,57, 0,93] p = 0,008) по сравнению с монотерапией лапатинибом, частота ответа составила 10,3% против 6,9%, медиана ОВ – 14 недель в комбинированной терапии против 9,5 недель монотерапии (отношение рисков 0,74 [95% ДИ: 0,57, 0,96] p = 0,026). При комбинированной терапии лапатинибом и летрозолом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 и гормонозависимыми рецепторами медиана ВБП составила 35,4 недель, частота объективного ответа (ЧОО) – 27,9%, УКП – 47,7%, что статистически значимо выше, чем при монотерапии летрозолом. При анализе постфактум медиана ОВ при комбинированной терапии составила 7,78 лет.

Наиболее частыми побочными реакциями (>25%) на фоне терапии лапатинибом были желудочно-кишечные нарушения (например, диарея, тошнота и рвота) и сыпь. Также при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином часто (> 25%) наблюдался ​​ синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Частота развития синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии была одинаковой в группах лечения лапатинибом в сочетании с капецитабином и только капецитабином. Диарея была наиболее частой побочной реакцией, приводившей к прекращению лечения, при назначении лапатиниба в комбинации с капецитабином или летрозолом. Не сообщалось о дополнительных побочных реакциях, связанных с применением лапатиниба в комбинации с трастузумабом. В ходе постмаркетингового наблюдения отмечалась повышенная частота развития сердечной токсичности, но эти явления были сопоставимы по характеру и степени тяжести с теми, что наблюдались в ходе клинических исследований лапатиниба.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Фармакокинетика лапатиниба была изучена у здоровых добровольцев и у пациентов. Фармакологические исследования лапатиниба включают восемь исследований с участием здоровых добровольцах, пять исследований у пациентов с солидными опухолями и одно исследование у субъектов с печеночной недостаточностью. Самая высокая разовая доза для здоровых добровольцев составляла 250 мг, а наивысшая изученная повторная доза, применявшаяся в течении 8 дней, составила 175 мг. В исследованиях у пациентов применялись многократные дозы до 1800 мг в день. Явных отличий в фармакокинетике лапатиниба между здоровыми субъектами и пациентами с раком молочной железы не выявлено [1].

Были разработаны и валидированы четыре различных метода анализа концентраций лапатиниба с применением ВЭЖХ-МС/МС. Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием некомпартментных методов.

***Всасывание***

Абсорбцию лапатиниба оценивали в 3 исследованиях биодоступности у здоровых добровольцев и в 2 исследованиях у пациентов, в том числе в ходе исследованияч влияния пищи. Лапатиниб характеризуется низкой растворимостью, низкой проницаемостью и сродством к белкам-переносчикам кишечного тракта. Всасывание лапатиниба при пероральном приеме является неполным и варьирует, вероятно, из-за плохой растворимости в воде. Пиковые концентрации достигаются в среднем через 4 часа после приема. Также, после приема наблюдается задержка всасывания, составляющая в среднем 15 минут.

Всасывание лапатиниба зависит от условий приема – натощак или с пищей. В исследовании, проведенном с участием пациентов с раком молочной железы (максимальная испытанная доза 1500 мг), оценивали влияние пищи как с низким, так и с высоким содержанием жиров. В этом исследовании значение AUC(0-∞) было в 2,67 раза выше, когда лапатиниб принимался с пищей с низким содержанием жира, и в 4,25 раза выше при приеме пищи с высоким содержанием жиров. Значение Cmax было выше в 2,42 и 3,03 раза, соответственно. Время достижения максимальной концентрации увеличилось на 1,09 часа и 2,53 часа, соответственно. Низкая биодоступность лапатиниба также отражает экстенсивный метаболизм препарата в кишечнике и печени с участием изоферментов CYP3A5 и 3A4.

Абсолютная биодоступность лапатиниба не была определена из-за сложности приготовления лекарственной формы для внутривенного введения. По результатам исследований фармакокинетики лапатиниба при приеме с пищей предполагается, что среднее значение абсолютной биодоступности натощак должно быть ниже 25%. Однако вариабельность была высокой. В исследовании подбора доз, когда лапатиниб вводили натощак, коэффициент вариации (CV) варьировал от 45% до 99% для AUC (межиндивидуальная вариабельность). На основе данных исследования биоэквивалентности, в котором проводилось повторное введение лапатиниба, внутрииндивидуальная вариабельность составила 30-36% для AUC.

Растворимость лапатиниба *in vitro* резко снижается при значениях pH выше 4. Возможность взаимодействия лапатиниба с ингибиторами протонной помпы (ИПП) или антагонистами гистамин-2-рецепторов (Н2РА) была изучена на основе данных 8 пациентов, применявших сопутствующую терапию, в ходе исследования фармакокинетики. Согласно полученным данным, нельзя исключить возможность взаимодействия.

В исследовании баланса массы разовая доза 250 мг 14C-меченого лапатиниба вводилась 6 здоровым добровольцам. Радиоактивность, представлявшая собой исходное соединение и метаболиты, достигла пика через 4 часа после приема 14C-лапатиниба и снижалась со средним периодом полувыведения 6 часов. Плазменные концентрации лапатиниба снижались с периодом полувыведения 14 часов. Из общей радиоактивности на долю лапатиниба приходилось примерно 50% материала с радиоактивной меткой, остальная радиоактивность обусловлена метаболитами, ни один из которых не достиг концентрации в плазме более чем 10% от исходной дозы препарата.

Моногидрат дитозилатной соли обладает лучшей растворимостью, чем свободное соединение лапатиниба. В раннем исследовании у здоровых добровольцев было показано, что биодоступность свободного лапатиниба на 33% ниже, чем у дитозилатной соли при приеме натощак. Однако при приеме препарата после еды не было существенной разницы в биодоступности между солью и свободным соединением. Лапатиниб дитозилат моногидрат использовался во всех клинических исследованиях и входит в состав готовой лекарственной формы (ГЛФ) [1].

***Распределение***

На распределение лапатиниба влияют взаимодействия с несколькими белками. В условиях *in vitro* лапатиниб в высокой степени связывается (более 99%) с альбумином и кислым гликопротеином альфа-1. Лапатиниб также является субстратом и ингибитором транспортеров P-гликопротеина (Pgp, ABCB1) и белка устойчивости рака молочной железы (BCRP, ABCG2) [1]. Значения IC50 при приминении лапатиниба в клинически значимых концентрациях *in vitro* составляют 2,3 мкМ и 0,015 мкг/мл, соответственно. Кроме того, лапатиниб ингибирует печеночный переносчик OATP1B1 (IC50 2,3 мкг/мл) [3].

***Метаболизм***

Лапатиниб подвергается экстенсивному метаболизму в организме человека c образованием многочисленных окисленных и N- и O-дезалкилированных метаболитов. Исследования *in vitro* с использованием гепатоцитов и микросом человека показали, что лапатиниб в основном метаболизируется изоферментами CYP3A4 и CYP3A5, в меньшей степени CYP2C8. Дополнительные исследования показали, что CYP1A2, 2D6, 2C9 и 2C19 также могут быть вовлечены, но в меньшей степени.

Наиболее изученными метаболитами являются карбоновая кислота GW42393 и O-дезалкилированный фенол GW690006. N-окисление вторичного алифатического амина приводит к образованию каскада из около 8 второстепенных метаболитов. По сравнению с лапатинибом, GW690006 оказывает приблизительно равнозначное ингибирование ErbB1-зависимого роста опухолевых клеток *in vitro*, но является примерно в 100 раз менее активным в отношении ErbB2-зависимых опухолевых клеток. Метаболит GW342393 примерно в 40 раз менее эффективен, чем лапатиниб в отношении ErbB1- и ErbB2-зависимых опухолевых клеток. Соответственно, возможность метаболитов оосредовать противоопухолевую активность препарата является низкой [1].

***Выведение***

Плазменные концентрации лапатиниба снижаются с периодом полувыведения до 14 часов. Однако, при ежедневном приеме происходит накопление препарата, равновесное состояние достигается через 6-7 дней, при этом эффективный период полувыведения составляет 24 часа. В исследовании баланса массы образцы плазмы и фекалий собирали до введения лапатиниба и в течение 168 часов после дозирования. Степень восстановления изначальной радиоактивности составляла от 61,6% до 99,7% от введенной дозы 14C-лапатиниба, медиана 92% (60-98%). Неизмененный лапатиниб в фекалиях составлял в среднем 27% (3-67%) от введенной дозы. Степень восстановления общей радиоактивности в моче составляла менее 2% от введенной дозы 14C-лапатиниба у всех субъектов. Неизмененный лапатиниб количественно не определялся в моче [1].

**Линейность фармакокинетики**

В исследовании эскалации доз у здоровых добровольцев лапатиниб вводили однократно в дозых до 250 мг. Период полувыведения увеличивался с увеличением дозы с 6 часов при дозе 10 мг до 9 часов при дозе 250 мг. Значения Cmax и AUC увеличивались немного больше, чем пропорционально дозе, так, значение нормализированной по дозе AUC после приема дозы 250 мг было в 1,6 раза выше, чем после приема дозы 10 мг. В исследовании у пациентов значения AUCτ и Cmax в равновесном состоянии на 14-й день увеличились менее, чем пропорционально дозе, как при однократном, так и двукратном ежедневном преиме.

В исследовании с многократным введением с участием здоровых добровольцев лапатиниб вводили один раз в день в течение 8 дней в дозах до 175 мг. Равновесное состояние достигалось через 6-7 дней. Было высказано предположение, что увеличение AUC превышает степень накопления, ожидаемую на основании данных о периоде полувыведения. Более высокие дозы лапатиниба вводили в исследовании с повышением дозы у пациентов с солидными опухолями. Лапатиниб получали по схеме либо 175-1800 мг 1 раз в день, либо 500 мг-900 мг два раза в день. После приема один раз в сутки лапатиниб появлялся в плазме с запаздыванием до 1,1 часов, а затем достигал пиковых концентраций в среднем через 3–8 часов (диапазон 0,8–16 ч). Накопление наблюдалось при каждой дозе со средними геометрическими коэффициентами накопления в диапазоне от 1,32 до 2,42 раза. Дозирование два раза в день приводило к примерно 4-кратному накоплению и повышению системной экспозиции, которая была примерно в 2 раза выше, чем при эквивалентной общей суточной дозе при приеме один раз в день

В исследовании ФК/ФД пациенты с раком молочной железы получали многократные суточные дозы от 500 до 1600 мг. Значение AUCτ увеличивалось с увеличением дозы менее чем пропорциональным образом. Накопление, определенное на основе AUCτ, наблюдалось при всех дозах со средними геометрическими коэффициентами накопления в диапазоне от 1,13 до 3,13, что указывает на изменение фармакокинетики (увеличение биодоступности или снижение клиренса) с течением времени.

У здоровых субъектов общая вариабельность по результатам исследований биоэквивалентности составляла от 39 до 79% для Cmax, от 31 до 90% для AUC и от 15 до 96% для Thalf [1].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пациенты с нарушением функции почек***

Фармакокинетика лапатиниба у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе или у пациентов, находящихся на гемодиализе, специально не изучалась. Однако, маловероятно, что почечная недостаточность может влиять на фармакокинетику лапатиниба, учитывая, что менее 2% введенной дозы (в виде неизмененного лапатиниба и метаболитов) выводится почками [1].

***Пациенты с нарушением функции печени***

Было проведено исследование для оценки влияния печеночной недостаточности средней и тяжелой степени на фармакокинетику лапатиниба после однократного приема 100 мг. В исследование были включены восемь субъектово печеночной недостаточностью средней степени (Чайлд-Пью 7-9), 4 субъекта с печеночной недостаточностью тяжелой степени (Чайлд-Пью> 9) и 8 здоровых субъектов. На основании сравнения логарифмически преобразованных данных, экспозиция (AUC) увеличилась на 56% и 85% в группах печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени, соответственно. Значение Cmax повышалось в группе с печеночной недостаточностью средней степени, но не было выявлено влияния на период полувыведения. В группе с печеночной недостаточностью тяжелой степени – наоборот: не выявлено влияния на Cmax, но период полувыведения удлинялся. Вариабельность была высокой в ​​группе с печеночной недостаточностью тяжелой степени [1].

***Пол, возраст, масса тела, раса, детский возраст***

Никаких исследований влияния пола, массы тела, расы или возраста на фармакокинетику лапатиниба не проводилось [1].

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

***Влияние других лекарственных препаратов на лапатиниб:***

В исследованиях *in vitro* основным ферментом, катализирующим метаболизм лапатиниба, являлся CYP3A4/5, с меньшим вкладом CYP2C8 и потенциально CYP1A2, 2D6, 2C9 и 2C19. Поэтому, ожидается, что на элиминацию лапатиниба могут влиять в основном в основном ингибиторы и индукторы CYP3A4/5. Лапатиниб также является субстратом для транспортеров Pgp/ABCB1 и Bcrp/ABCG2. Ингибиторы этих транспортеров могут влиять на распределение лапатиниба. Кроме того, метаболизм лапатиниба ингибировался доцетакселом в клинически значимых концентрации (IC50 = 1,3 мкМ, эквивалентно 1,05 мкг/мл).

Зависимость метаболизма лапатиниба от активности CYP3A4 оценивали *in vivo* в двух исследованиях лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев. Эффект мощного ингибирования CYP3A4 исследовали после приема кетоконазола по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, что привело к увеличению AUC лапатиниба в 3,6 раз и 1,7-кратному увеличению периода полувыведения лапатиниба. Влияние карбамазепина, индуктора CYP3A4, оценивали при его приеме в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней и 200 мг 2 раза в сутки в течение 17 дней. В этом случае экспозиция лапатиниба (AUC(0-∞)) была снижены на 72% после индукции CYP3A4 с помощью карбамазепина. Лекарственные взаимодействия *in vivo* при совместном приминении с капецитабином и трастузумаб не изучались [1].

***Влияние лапатиниба на другие лекарственные препараты:***

Лапатиниб в клинически значимых концентрациях ингибирует CYP3A4 *in vitro* (значения Ki от 1,1 до 4 мкМ, эквивалентно от 0,6 до 2,3 мкг/мл) и CYP2C8 (Ki = 0,6 мкМ, эквивалентно 0,3 мкг/мл), но не активность CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или UGT. Лапатиниб незначительно ингибирует собственный метаболизм путем воздействия на CYP3A4. Лапатиниб не индуцирует изоферменты CYP. Лапатиниб также ингибировал транспортеры Pgp/ABCB1 (IC50 =3,91 мкМ, эквивалентно 2,3 мкг/мл) и Bcrp/ABCG2, а также печеночный переносчик OATP 1B1 (IC50 = 4,02 мкМ, эквивалентно 2,3 мкг/мл). Лапатиниб в концентрации 30 мкМ ингибировал переносчика органических анионов (ОАТ) человека – hOAT3, на 59,8% [1].

**4.1.2. Фармакодинамика**

Клинических исследований изучения механизма действия лапатиниба не проводилось.

Биологическая активность с точки зрения ингибирования активации ErbB1/2 и передачи сигналов вниз по течению была продемонстрирована в биоптатах опухолей у ранее леченных пациентов. Очевидной связи между дозой/концентрацией лапатиниба и его биологическаой активностью не выявлено, однако в исследовании был небольшой размер выборки, популяция являлась неоднородной. Несмотря на признаки биологической активности, частота ответов была низкой.

В настоящее время проводится относительно обширная программа изучнния биомаркеров, но до сих пор не было выявлено маркеров, предсказывающих противоопухолевую активность или резистентность к лапатинибу.

В исследовании повторных доз капецитабина и лапатиниба, включавшем 45 пациентов, применялись рекомендуемые дозы из исследования фазы III: лапатиниб 1250 мг/сут 1 раз в сутки и капецитабин 1000 мг/м2/сутки 2 раза в сутки, 14/21 дней. Дозолимитирующая токсичность проявлялась в виде диареи и сыпи. Дополнительное исследование было проведено с участием пациентов с раком молочной железы и другими солидными опухолями. В ходе исследования также проводился анализ доза-реакция. Всего в этом исследовании был рандомизирован 81 субъект, получивший по крайней мере одну дозу лапатиниба. В этом исследовании однократное ежедневное введение лапатиниба в дозах от 175 до 1800 мг приводило к примерно двукратному накоплению препарата, в то время как двукратное введение лапатиниба в дозах в диапазоне от 500 до 900 мг приводило к примерно 4-кратному накоплению. Системное воздействие было примерно в 2 раза выше после приема два раза в день по сравнению с приемом один раз в день при той же общей дозе. Кожа и слизистая кишечника были основными неопухолевыми мишенями для действия лапатиниба. Диарея являлась значимым дозолимитирующим фактором в исследованиях подбора дозы [1].

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

## 4.2. Безопасность и эффективность

**4.2.1. Эффективность применения лапатиниба в рамках регистрационных исследований**

Эффективность лапатиниба в комбинации с другими лекарственными препаратами была оценена в 3 исследованиях III фазы, включавшими в общей сложности 1866 взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы. Из них лапатиниб был применен у 1148 пациентов, а именно для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином у 198 пациентов, для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в комбинации с трастузумабом у 148 пациентов, для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в качестве монотерапии у 148 пациентов и для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гормонозависимыми рецепторами на раковых клетках в комбинации с летрозолом у 654 пациентов.

Критерии оценки эффективности несколько различались в проведенных исследованиях. Так, первичной конечной точкой в исследовании комбинированной терапии с капецитабином было время до прогрессирования заболевания (ВДПЗ). В исследовании комбинированной терапии с трастузумабом и в исследовании комбинированной терапии с летрозолом первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Частота ответа и общая выживаемость (ОВ) были вторичными конечными точками в исследовании комбинации с трастузумабом, в исследовани комбинации с капецитабином в качестве вторичной конечной точки использовалась ОВ. В исследовании комбинации с летрозолом вторичными конечными точками эффективности были частота ответа, ОВ и процент пациентов с улучшением клинических показателей (УКП). Также проводился анализ постфактум с анализом ОВ через 5 лет после проведения изначально запланированного анализа выживаемости.

**4.2.1.1. Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с капецитабином**

Оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата Тайверб в сочетании с капецитабином у пациентов с раком молочной железы и удовлетворительным общим состоянием была проведена в рамках рандомизированного исследования III фазы (иссл. EGF100151). Пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, страдали местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) с гиперэкспрессией HER2, прогрессирующим после предшествующеи терапии, включающей таксаны, антрациклины и трастузумаб. Оценка фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) проводилась у всех пациентов (с помощью эхокардиограммы [Echo] или многопроекционного радиоизотопного исследования сердца [MUGA]) до начала терапии лапатинибом, чтобы убедиться, что исходный уровень ФВЛЖ находится в пределах нормы. В ходе клинического исследования мониторинг ФВЛЖ выполняли приблизительно с восьминедельными интервалами во время терапии лапатинибом, чтобы убедиться, что данный показатель не опускается ниже нижнего предельного значения, установленного в исследовательском центре. Большинство случаев снижения ФВЛЖ (более 60 % явлений) отмечались в течение первых 9 недель терапии, однако для изучения долгосрочного воздействия были доступны лишь ограниченные данные [2].

Пациенты были рандомизированы либо для получения лапатиниба в дозе 1250 мг один раз в сутки (ежедневно) плюс капецитабин (2000 мг/м2/сутки в дни 1- 14, цикл 21 день), либо для получения только капецитабина (2500 мг/м2/сутки в дни 1 - 14, цикл 21 день). Первичной конечной точкой было время до прогрессирования заболевания (ВДПЗ). Оценка проводилась исследователями и независимой экспертной комиссией, заслепленных к лечению. Исследование было остановлено на основании результатов предварительно проведенного промежуточного анализа, который свидетельствует об улучшении показателя ВДПЗ у пациентов, получавших терапию лапатинибу и капецитабином. В исследование дополнительно было включено 75 пациентов между временем проведения промежуточного анализа и окончанием включения в исследование. Результаты анализа данных по оценке исследователя на момент окончании включения пациентов в исследование, представлен в таблице ниже.

**Таблица 4-1.** Время до прогрессирования заболевания в исследовании EGF100151 (лапатиниб/капецитабин) [2].

| **Параметр** | **Оценка исследователя** | |
| --- | --- | --- |
| **Лапатиниб**  **(1250 мг/сутки) + капецитабин (2000 мг/м2/сутки, дни 1-14, цикл 21 день) (N = 198)** | **Капецитабин**  **(2500 мг/м2/сутки, дни 1-14, цикл 21 день)**  **(N = 201)** |
| **Количество явлений ВДПЗ** | 121 | 126 |
| **Медиана ВДПЗ, недели** | 23,9 | 18,3 |
| Отношение рисков | 0,72 | |
| (95 % ДИ) | (0,56, 0,92) | |
| р-значение | 0,008 | |

Анализ данных по оценке независимой экспертной комиссии также продемонстрировал, что лапатиниб при применении в комбинации с капецитабином значительно увеличивал время до прогрессирования заболевания (отношение рисков 0,57 [95% ДИ: 0,43, 0,77] p = 0,0001) по сравнению с монотерапией капецитабином [2].

Результаты обобщенных данных по общей выживаемости за период до 28 сентября 2007 г. представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-2.** Данные по общей выживаемости в исследовании EGF100151 (лапатиниб/капецитабин) [2].

| **Параметр** | **Лапатиниб**  **(1250 мг/сутки) + капецитабин**  **(2000 мг/м2/сутки, дни 1-14, цикл 21 день)**  **(N = 207)** | **Капецитабин**  **(2500 мг/м2/сутки, дни 1-14, цикл 21 день)**  **(N = 201)** |
| --- | --- | --- |
| Число умерших пациентов | 148 | 154 |
| Медиана общей выживаемости, недели | 74,0 | 65,9 |
| Отношение рисков | 0,9 | |
| (95 % ДИ) | (0,71, 1,12) | |
| р-значение | 0,3 | |

В группе комбинированной терапии наблюдалось 4 пациента (2%) с прогрессированием заболевания центральной нервной системы по сравнению с 13 пациентами (6%) с прогрессированием заболевания в группе монотерапии капецитабином.

Доступны данные об эффективности и безопасности лапатиниба в комбинации с капецитабином по сравнению с трастузумабом в комбинации с капецитабином. В рандомизированном исследовании фазы III (EGF111438) (N = 540) сравнивали влияние двух терапевтических схем на частоту возникновения новых явлений со стороны ЦНС, как центра локализации первого рецидива у женщин с метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Пациенты были рандомизированы в исследование для получения либо лапатиниба в дозе 1250 мг один раз в сутки (регулярно) в комбинации с капецитабином (2000 мг/м2/сутки в дни 1-14, цикл 21 день), либо трастузумаба (нагрузочная доза 8 мг/кг с последующим инфузионным введением в дозе 6 мг/кг каждые 3 недели) в комбинации с капецитабином (2500 мг/м2/сутки, дни 1-14, цикл 21 день). Проводилась стратифицкация по предшествующей терапии трастузумабом и количеству предшествующих курсов лечения по поводу метастатического заболевания. Исследование было остановлено, поскольку результаты промежуточного анализа (N = 475) свидетельствуют о низкой частоте явлений со стороны ЦНС и более высокой эффективности в группе терапии трастузумабом + капецитабином с точки зрения выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости (см. результаты окончательного анализа в таблице 4-3).

В группе терапии лапатинибом с капецитабином 8 пациентов (3,2%) ЦНС являлась центром локализации первого прогрессирования заболевания (возникновения метастазов), по сравнению с 12 пациентами (4,8%) в группе терапии трастузумабом с капецитабином [2].

*Влияние лапатиниба на метастазы в ЦНС*

С точки зрения возникновения объективных ответов лапатиниб на терапию продемонстрировал умеренную активность при лечении диагностированных метастазов в ЦНС. При предотвращении метастазов в ЦНС в условиях метастатического рака молочной железы и рака молочной железы на ранних стадиях наблюдаемая активность была ограничена [2].

**Таблица 4-3.** Анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания согласно оценке исследователя и анализ общей выживаемости [2].

| **Параметр** | **ВБП согласно оценке исследователя** | | **Общая выживаемость** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лапатиниб**  **(1250 мг/сутки)**  **+ капецитабин**  **(2000 мг/м2/сутки, дни 1-14 цикл 21 день)** | **Лапатиниб**  **(нагрузочная доза 8 мг/кг с последующим инфузионным**  **введением в дозе 6 мг/кг**  **каждые**  **3 недели) + капецитабин**  **(2500 мг/м2/сутки, дни 1-14, цикл 21 день)** | **Лапатиниб**  **(1250 мг/сутки)**  **+ капецитабин**  **(2000 мг/м2/сутки, дни 1-14 цикл 21 день)** | **Лапатиниб**  **(нагрузочная доза 8 мг/кг с последующим инфузионным**  **введением в дозе 6 мг/кг**  **каждые**  **3 недели) + капецитабин**  **(2500 мг/м2/сутки, дни 1-14, цикл 21 день)** |
| **Популяция для анализа всех включенных пациентов (ITT)** | | | | |
| N | 271 | 269 | 271 | 269 |
| Число (%) пациентов с явлением1 | 160 (59) | 134 (50) | 70 (26) | 58 (22) |
| ***Оценка Каплана-Мейера, месяцыa*** | | | | |
| Медиана (95% ДИ) | 6,6 (5,7; 8,1) | 8,0 (6,1; 8,9) | 22,7 (19,5; -) | 27,3 (23,7; -) |
| ***Стратифицированное отношение рисковb*** | | | | |
| ОР (95% ДИ) | 1,30 (1,04; 1,64) | | 1,34 (0,95; 1,90) | |
| р-значение | 0,021 | | 0,095 | |
| **Пациенты, получавшие терапию трастузумабом\*** | | | | |
| N | 167 | 159 | 167 | 159 |
| Число (%) пациентов с явлением1 | 103 (62) | 86 (54) | 43 (26) | 38 (24) |
| Медиана (95% ДИ) | 6,6 (5,7; 8,3) | 6,1 (5,7; 8,0) | 22,7 (20,1; -) | 27,3 (22,5; 33,6) |
| ОР (95% ДИ) | 1,13 (0,85; 1,50) | | 1,18 (0,76; 1,83) | |
| **Пациенты, не получавшие терапию трастузумабом\*** | | | | |
| N | 104 | 110 | 104 | 110 |
| Число (%) пациентов с явлением1 | 57 (55) | 48 (44) | 27 (26) | 20 (18) |
| Медиана (95% ДИ) | 6,3 (5,6; 8,1) | 10,9 (8,3; 15,0) | NE2 (14,6; -) | NE2 (21,6; -) |
| ОР (95% ДИ) | 1,70 (1,15; 2,50) | | 1,67 (0,94; 2,96) | |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал  а – ВБП определялось как время от рандомизации до самой ранней даты прогрессирования заболевания, летального исхода по любой причине или до даты цензурирования данных.  b – Оценка Пайка для отношения рисков для лечения, равная <l, указывает на более низкий риск для комбинации лапатиниб плюс капецитабин по сравнению с комбинацией трастузумаб плюс капецитабин.  1 – У пациента с явлением ВБП заболевание прогрессирует или пациент умирает, а пациент с явлением ОВ умирает по любой причине.  2 – NE - медиана не была достигнута.  \* Анализ постфактум. | | | | |

**4.2.1.2. Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с трастузумабом**

Оценка эффективности и безопасности лапатиниба в комбинации с трастузумабом у пациентов с метастатическим раком молочной железы проводилась в ходе рандомизированного исследования. Включенными пациентами были женщины с метастатическим раком молочной железы стадии IV с амплифицированным геном ErbB2 (или гиперэкспрессирующим белок), которые получали терапию антрациклинами и таксанами. Кроме того, согласно протоколу, исследователи должны были сообщать о том, что у пациентов с метастазами заболевание прогрессирует на фоне применения самой недавней схемы терапии, включающей трастузумаб. Среднее количество предшествующих схем лечения, включающих трастузумаб, составляло три. Пациенты были рандомизированы для получения терапии лапатинибом в дозе 1000 мг перорально один раз в сутки плюс трастузумаб в дозе 4 мг/кг в качестве нагрузочной дозы внутривенно, с последующим внутривенным введением в дозе 2 мг/кг еженедельно (N=148), или лапатинибом в дозе 1500 мг один раз в сутки перорально (N = 148). Пациенты, у которых наблюдалось объективное прогрессирование заболевания после получения монотерапии лапатинибом в течение как минимум 4 недель, соответствовали критериям для перехода на комбинированную терапию лапатинибом и трастузумабом. Из 148 пациентов, получавших монотерапию, 77 (52%) пациентов были переведены на схему комбинированной терапии лапатинибом и трастузумабом при прогрессировании заболоевания [2].

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была первичной точкой оценки эффективности в исследовании, в то время как частота ответа и общая выживаемость (ОВ) были вторичными конечными точками. Средний возраст составлял 51 год, 13% пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Лицами европеоидной расы были 94% пациентов. Большинство пациентов в обеих группах лечения страдали заболеваниями внутренних органов (в общей сложности 215 [73%] пациентов). Кроме того, у 150 [50%] пациентов не выявлено гормонозависимых рецепторов. Краткие данные по результатам анализа по конечным точкам эффективности представлены в таблице 4-4. Результаты анализа в подгруппах, определенных по фактору стратификации (наличие/отсутствие гормонозависимых рецепторов), также показаны в таблице 4-5 [2].

**Таблица 4-4.** Выживаемость без прогрессирования и данные по общей выживаемости (лапатиниб/трастузумаб) [2].

| **Параметр** | **Лапатиниб плюс трастузумаб**  **(N = 148)** | **Монотерапия лапатинибом**  **(N = 148)** |
| --- | --- | --- |
| Медиана ВБП, недели (95% ДИ) | 12,0 (8,1; 16,0) | 8,1 (7,6; 9,0) |
| Отношение рисков (95% ДИ) | 0,73 (0,57; 0,93) | |
| р-значение | 0,008 | |
| Частота ответа, % (95% ДИ) | 10,3 (5,9; 16,4) | 6,9 (3,4; 12,3) |
| Число умерших пациентов | 105 | 113 |
| Медиана общей выживаемости1,  месяцы (95% ДИ) | 14,0 (11,9; 17,2) | 9,5 (7,6; 12,0) |
| Отношение рисков (95% ДИ) | 0,74 (0,57; 0,97) | |
| значение р | 0,026 | |
| **Примечание:**  1 – по оценке Каплана-Мейера | | |

**Таблица 4-5.** Результаты оценки ВБП и ОВ у пациентов без гормонозависимых рецепторов [2].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Группа** | **Медиана ВБП** | **Медиана ОВ** |
| Лапатиниб + трастузумаб | 15,4 недель (8,4; 16,9) | 17,2 месяцев (13,9; 19,2) |
| Лапатиниб | 8,2 недель (7,4; 9,3) | 8,9 месяцев (6,7; 11,8) |
| ОР (95% ДИ) | 0,73 (0,52; 1,03) | 0,62 (0,42; 0,90) |

**4.2.1.3. Метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с летрозолем**

Лапатиниб в комбинации с летрозолом применялся для лечения женщин в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гормонозависимыми рецепторами (гормонозависимыми рецепторами по эстрогену [ER] и/или гормонозависимыми рецепторами по прогестерону [PgR]) на раковых клетках.

Исследование фазы III (EGF30008) было рандомизированным, двойным слепым и плацебо-контролируемьм. В исследование были включены пациенты, которые не получали предшествующую терапию по поводу метастатического заболевания.

В популяцию с гиперэкспрессией HER2 было включено только 2 пациента, которые ранее получали терапию трастузумабом, 2 пациента получали предшествующую терапию ингибиторами ароматазы и около половины получали терапию тамоксифеном.

Пациенты были рандомизированы для получения летрозола в дозе 2,5 мг один раз в сутки плюс лапатиниб в дозе 1500 мг один раз в сутки или летрозола с плацебо. Стратификация производилась по локализации опухоли и по времени от прекращения предшествующей адъювантной антиэстрогеновой терапии. Статус рецептора HER2 был ретроспективно установлен посредством проведения анализа в центральной лаборатории. Среди всех пациентов, рандомизированных в группу лечения, у 219 пациентов были диагностированы опухоли с гиперэкспрессией рецептора HER2. Эти пациенты составили предварительную первичную популяцию для анализа эффективности. Было отмечено 952 пациента с HER2-отрицательными опухолями, и в общей сложности 115 пациентов, у которых статус опухоли HER2 был неподтвержденньм (по причине отсутствия образца опухоли, отсутствия результата анализа или другой причине).

У пациентов с мРМЖ с гиперэкспрессией HER2, выживаемость без прогрессирования (ВБП), определенная по результатам оценки исследователем, была значительно выше на фоне применения летрозола и лапатиниба по сравнению с применением летрозола и плацебо. В популяции с HER2-отрицательными опухолями при сравнении терапии летрозолом с лапатинибом и терапии летрозолом с плацебо не было отмечено никакой положительной динамики в отношении ВБП (см. таблицу 4-6) [2].

**Таблица 4-6.** Данные по выживаемости без прогрессирования из исследования EGF30008 (лапатиниб/летрозол) [2].

| **Параметр** | **Популяция с гиперэкспрессией HER2** | | **Популяция с HER2-отрицательными опухолями** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лапатиниб в дозе 1500 мг/сутки + Летрозол в**  **дозе**  **2,5 мг/сутки,**  **N = 111** | **Летрозол**  **в дозе 2,5 мг/сутки + плацебо,**  **N = 108** | **Лапатиниб в дозе 1500 мг/сутки + Летрозол в**  **дозе**  **2,5 мг/сутки,**  **N = 478** | **Летрозол**  **в дозе 2,5 мг/сутки + плацебо,**  **N = 474** |
| **Медиана ВБП, недели (95 % ДИ)** | 35,4  (24,1; 39,4) | 13,0  (12,0; 23,7) | 59,7  (48,6; 69,7) | 58,3  (47,9; 62,0) |
| **Отношение рисков (95 % ДИ)** | 0,71 (0,53; 0,96) | | 0,90 (0,77; 1,05) | |
| **р-значение** | 0,019 | | 0,188 | |
| **Частота объективного ответа (ЧОО)** | 27,9 % | 14,8 % | 32,6 % | 31,6 % |
| **Отношение шансов** | 0,4 (0,2; 0,9) | | 0,9 (0,7; 1,3) | |
| **р-значение** | 0,021 | | 0,26 | |
| **Процент пациентов с улучшением клинических показателей (УКП)** | 47,7 % | 28,7 % | 58,2 % | 31,6 % |
| Отношение шансов | 0,4 (0,2; 0,8) | | 1,0 (0,7; 1,2) | |
| р-значение | 0,003 | | 0,199 | |
| **Примечание:**  Гиперэкспрессия HER2 определялась как результат иммуногистохимического анализа (ИГХ) 3+ и/или FISH-положительный;  HER2-отрицательные опухоли определялись как результат ИГХ 0, 1+ или 2+ и/или FISH-отрицательный.  Уровень клинической пользы определялся как полный ответ + частичный ответ + стабильное заболевание в течение ≥ 6 месяцев. | | | | | |

На момент проведения окончательного анализа данных ВБП (с медианой периода последующего наблюдения 2,64 года) данные по общей выживаемости не были полными, а в HER2-положительной популяции не было отмечено значительных различий между группами лечения. Данная ситуация осталась неизменной во время дополнительного периода последующего наблюдении (медиана периода последующего наблюдения >7,5 лет; таблица 4-7) [2].



**Таблица 4-7.** Результаты для общей выживаемости (ОВ) из исследования EGF30008 (только в HER2-положительной популяции) [2].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Лапатиниб в дозе 1500 мг/сутки + Летрозол в дозе 2,5 мг/сутки,**  **N = 111** | **Летрозол в дозе**  **2,5 мг/сутки + плацебо,**  **N = 108** |
| **Заранее спланированный анализ ОВ (проведен во время окончательного анализа ВБП, 03 июня 2008 г.)** | | |
| Медиана периода последующего наблюдения (годы) | 2,64 | 2,64 |
| Летальные исходы (%) | 50 (45) | 54 (50) |
| Отношение рискова (95 % ДИ), значение р | 0,77 (0,52; 1,14); 0,185 | |
| **Окончательный анализ ОВ (анализ постфактум, 7 августа 2013 г.)** | | |
| Медиана периода последующего наблюдения (годы) | 7,78 | 7,55 |
| Летальные исходы (%) | 86 (77) | 78 (72) |
| Отношение рискова (95 % ДИ), значение р | 0,97 (0,07; 1,33); 0,848 | |
| **Примечание:**  Медианные значения по результатам анализа Каплана-Мейера; ОР и значения р по результатам регрессионных моделей Кокса с поправкой на важные прогностические факторы.  а – Оценка отношения рисков для лечения, составляющая <1, указывает на более низкий риск для комбинации летрозол в дозе 2,5 мг + лапатиниб в дозе 1500 мг по сравнению с комбинацией летрозол в дозе 2,5 мг + плацебо.  b – Значение р из регрессионной модели Кокса со стратификацией по локализации опухоли и предшествующей антиадъювантной терапии на момент скрининга. | | |

***Кардиоэлектрофизиология***

Влияние лапатиниба на интервал QT было оценено в плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании с одной последовательностью (плацебо и активное лечение) у пациентов с распространенными солидными опухолями (EGFl 14271) (N = 58). В течение 4-дневного периода лечения три дозы соответствующего плацебо вводили с интервалом 12 часов утром и вечером в день 1 и только утром в день 2. Далее по такой же схеме вводили три дозы лапатиниба в дозе 2000 мг. Проведение электрокардиограммы (ЭКГ) и отбор фармакокинетических образцов были выполнены на исходном уровне и в одни и те же моменты времени в Дни 2 и 4.

В популяции, подлежащей оценке (N = 37), максимальное среднее значение интервала QT с коррекцией по Фридеричиа (∆∆QTcF) (90% ДИ), составило 8,75 мс (4,08; 13,42) и наблюдалось через 10 часов после введения третьей дозы лапатиниба, равной 2000 мг. Показатель ∆∆QTcF превысил пороговое значение 5 мс, а верхнее предельное значение 90% ДИ превышало пороговое значение 10 мс в несколько моментов времени. Результаты в популяции для оценки фармакодинамики (N = 52) соответствовали результатам в популяции, подлежащей оценке (максимальное значение ∆∆QTcF (90% ДИ) составило 7,91 мс (4,13; 11,68) и отмечалось через 10 часов после введения третьей дозы лапатиниба, равной 2000 мг).

По результатам исследования выявлена положительная корреляция между концентрацией лапатиниба в плазме крови и показателем ∆∆QTcF. Максимальная средняя концентрация лапатиниба составила 3920 (3450-4460) нг/мл (геометрическое среднее/95% ДИ), что превышало геометрические средние значения Cmax в равновесном состоянии и и 95% ДИ, наблюдаемые после терапии по утвержденным схемам применения. Следует ожидать дополнительного увеличения пиковой экспозиции лапатиниба при систематическом применении лапатиниба с приемом пищи или одновременно с сильными ингибиторами CYP3А4. При приеме лапатиниба в сочетании с сильными ингибиторами CYP3А4 можно ожидать увеличения интервала QTc на 16,1 мс (12,6-20,3 мс) [2].

***Влияние приема пищи на экспозицию лапатиниба***

Биодоступность и, следовательно, концентрации лапатиниба в плазме крови повышаются при приеме пищи в зависимости от содержания и времени приема пищи. Введение лапатиниба через 1 час после приема пищи приводит к приблизительно в 2-3 раза более высокому системному воздействию по сравнению с применением за 1 час до приема пищи [2].

### 4.2.2. Безопасность лапатиниба в рамках регистрационных исследований и постмаркетингового применения

К настоящему моменту доступны данные о безопасности лапатиниба, полученные в ходе клинических исследований лапатиниба как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами химиотерапии, а также в ходе постмаркетингового наблюдения у более чем 20000 пациентов. В ходе регистрационных исследований безопасность лапатиниба изучалась в общей сложности у 1148 пациентов: 198 пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы и гиперэкспрессией HER2 получали лапатиниба в дозе 1250 мг один раз в сутки (ежедневно) плюс капецитабин (2000 мг/м2/сутки в дни 1- 14, цикл 21 день), 148 пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы и гиперэкспрессией HER2 получали лапатиниба в дозе 1000 мг один раз в сутки в комбинации с трастузумабом в дозе 4 мг/кг в качестве нагрузочной дозы внутривенно, с последующим внутривенным введением в дозе 2 мг/кг еженедельно, 148 пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы и гиперэкспрессией HER2 получали лапатиниб в дозе 1500 мг один раз в сутки перорально в качестве монотерапии, 654 пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гормонозависимыми рецепторами на раковых клетках получали лапатиниб в дозе 1500 мг один раз в сутки в комбинации с летрозолом в дозе 2,5 мг один раз в сутки. Также было проведено исследование III фазы, в котором участвовали пациентки в постменопаузе c метастатическим раком молочной железы с гормонозависимыми рецепторами (HR+) и гиперэкспрессией HER2, у которых рак прогрессировал после предшествующей химиотерапии, содержащей трастузумаб, и гормональной терапии. В ходе этого исследования 118 пациентов получали лапатиниб в дозе 1000 мг/сутки с трастузумабом и ингибитором ароматазы (ИА) (летрозол, экземестан или анастрозол) и 119 пациентов получали лапатиниб в дозе 1500 мг/сутки с ИА.

Наиболее частыми побочными реакциями (>25%) на фоне терапии лапатинибом были желудочно-кишечные нарушения (например, диарея, тошнота и рвота) и сыпь. Также при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином часто (> 25%) наблюдался ​​ синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Частота развития синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии была одинаковой в группах лечения лапатинибом в сочетании с капецитабином и только капецитабином. Диарея была наиболее частой побочной реакцией, приводившей к прекращению лечения, при назначении лапатиниба в комбинации с капецитабином или летрозолом. Не сообщалось о дополнительных побочных реакциях, связанных с применением лапатиниба в комбинации с трастузумабом. В ходе постмаркетингового наблюдения отмечалась повышенная частота развития сердечной токсичности, но эти явления были сопоставимы по характеру и степени тяжести с теми, что наблюдались в ходе клинических исследований лапатиниба.

**4.2.2.1. Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с капецитабином**

Безопасность лапатиниба в комбинации с капецитабином при раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2 была оценена у 198 пациентов в рандомизированном клиническом исследовании III фазы. Побочные реакции, возникшие как минимум у 10% пациентов в любой группе лечения представлены в таблице 4-8 [3].

Наиболее частыми побочными реакциями (> 20%) во время терапии лапатинибом в комбинации с капецитабином были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота и рвота), нарушения со стороны кожи (синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии и сыпь) и утомляемость. Диарея была наиболее частым побочным эффектом, приводящаим к прекращению приема исследуемого препарата.

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) 3 и 4 степени тяжести (NCI CTCAE v3) были диарея и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Отдельные лабораторные отклонения перечислены в таблице 4-9 [3].

**Таблица 4-9.** Нежелательные реакции, возникшие как минимум у 10% пациентов [3].

| **НРЛ** | **Лапатиниб**  **(1250 мг/сутки) + капецитабин**  **(2000 мг/м2/сутки)**  **(N = 198)** | | | **Капецитабин**  **(2500 мг/м2/сутки)**  **(N = 201)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени тяжестиa%** | **3 степень тяжести%** | **4 степень тяжести %** | **Все степени тяжестиa%** | **3 степень тяжести %** | **4 степень тяжести %** |
| ***Желудочно-кишечные нарушения*** | | | | | | |
| Диарея | 63 | 13 | 1 | 40 | 10 | 0 |
| Тошнота | 44 | 2 | 0 | 43 | 2 | 0 |
| Рвота | 26 | 2 | 0 | 21 | 2 | 0 |
| Стоматит | 14 | 0 | 0 | 11 | <1 | 0 |
| Диспепсия | 11 | <1 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | | | | | | |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии | 53 | 12 | 0 | 51 | 14 | 0 |
| Сыпьb | 28 | 2 | 0 | 14 | 1 | 0 |
| Сухость кожи | 10 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| ***Общие нарушения и реакции в месте введения*** | | | | | | |
| Воспаление слизистой оболочки полости рта | 15 | 0 | 0 | 12 | 2 | 0 |
| ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*** | | | | | | |
| Боль в конечностях | 12 | 1 | 0 | 7 | <1 | 0 |
| Боль в спине | 11 | 1 | 0 | 6 | <1 | 0 |
| ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** | | | | | | |
| Диспноэ | 12 | 3 | 0 | 8 | 2 | 0 |
| ***Нарушения психики*** | | | | | | |
| Бессоница | 10 | <1 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| **Примечание:**  a – оценка степени тяжести производилась согласно NCI CTCAE v3.  b – угревидный дерматит 3 степени тяжести зарегистрирован менее чем у 1% пациентов в группе, получавшей лапатиниб в комбинации с капецитабином. | | | | | | |

**Таблица 4-10.** Частота развития отдельных лабораторных отклонений [3].

| **Показатели** | **Лапатиниб**  **(1250 мг/сутки) + капецитабин**  **(2000 мг/м2/сутки)**  **(N = 198)** | | | **Капецитабин**  **(2500 мг/м2/сутки)**  **(N = 201)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени тяжестиa %** | **3 степень тяжести %** | **4 степень тяжести %** | **Все степени тяжестиa%** | **3 степень тяжести%** | **4 степень тяжести %** |
| ***Гематологические*** | | | | | | |
| Гемоглобин | 56 | <1 | 0 | 53 | 1 | 0 |
| Тромбоциты | 18 | <1 | 0 | 17 | <1 | <1 |
| Нейтрофилы | 22 | 3 | <1 | 31 | 2 | 1 |
| ***Биохимические – со стороны печени*** | | | | | | |
| Общий билирубин | 45 | 4 | 0 | 30 | 3 | 0 |
| АСТ | 49 | 2 | <1 | 43 | 2 | 0 |
| АЛТ | 37 | 2 | 0 | 33 | 1 | 0 |
| **Примечание:**  АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.  a – оценка степени тяжести производилась согласно NCI CTCAE v3. | | | | | | |

**4.2.2.2. Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с трастузумабом**

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

В клинических исследованиях при применении препарата в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического рака НЛР со стороны сердца, включая уменьшение ФВЛЖ, отмечены у 7% пациентов по сравнению с монотерапией лапатинибом (2% пациентов). Характер и степень тяжести данных НЛР сравнимы с аналогичными данными, полученными в исследовании монотерапии лапатинибом [4].

**4.2.2.3. Метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2), комбинированная терапия с летрозолем**

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы пациенты (N = 1286) с метастатическим раком молочной железы с гормонозависимыми рецепторами, которые не получали химиотерапию по поводу заболевания, получали лапатиниб в комбинации с летрозолом или без него. В этом исследовании профиль безопасности лапатиниба согласовывался с ранее опубликованными результатами исследований применения лапатиниба у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы. Побочные реакции, которые наблюдались не менее чем у 10% пациентов в любой группе лечения и были выше в комбинированной группе, представлены в таблице 4-11. Отдельные лабораторные отклонения перечислены в таблице 4-12 [5].

**Таблица 4-11.** Нежелательные реакции, возникшие как минимум у 10% пациентов [5].

| **НРЛ** | **Лапатиниб**  **(1500 мг/сутки) + летрозол**  **(2,5 мг/сутки)**  **(N = 654)** | | | **Летрозол**  **(2,5 мг/сутки)**  **(N = 624)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени тяжестиa%** | **3 степень тяжести%** | **4 степень тяжести %** | **Все степени тяжестиa%** | **3 степень тяжести %** | **4 степень тяжести %** |
| ***Желудочно-кишечные нарушения*** | | | | | | |
| Диарея | 64 | 9 | <1 | 20 | <1 | 0 |
| Тошнота | 31 | <1 | 0 | 21 | <1 | 0 |
| Рвота | 17 | 1 | <1 | 11 | <1 | <1 |
| Анорексия | 11 | <1 | 0 | 9 | <1 | 0 |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | | | | | | |
| Сыпьb | 44 | 1 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| Сухость кожи | 13 | <1 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Алопеция | 13 | <1 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| Прурит | 12 | <1 | 0 | 9 | <1 | 0 |
| Болезнь ногтей | 11 | <1 | 0 | <1 | 0 | 0 |
| ***Общие нарушения и реакции в месте введения*** | | | | | | |
| Утомляемость | 20 | 2 | 0 | 17 | <1 | 0 |
| Астения | 12 | <1 | 0 | 11 | <1 | 0 |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | | | | | | |
| Головная боль | 14 | <1 | 0 | 13 | <1 | 0 |
| ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** | | | | | | |
| Носовое кровотечение | 11 | <1 | 0 | 2 | <1 | 0 |
| **Примечание:**  a – оценка степени тяжести производилась согласно NCI CTCAE v3.  b – помимо случаев сыпи, классифицированных как «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей», у 3 пациентов в каждой группе зарегистрирована сыпь, классиыицированная как «Инфекции и инвазии». Ни один из случаев сыпи не классифицирован как нежелательная реакция 3 или 4 степени тяжести. | | | | | | |

**Таблица 4-12.** Частота развития отдельных лабораторных отклонений [5].

| **Показатели** | **Лапатиниб**  **(1500 мг/сутки) + летрозол**  **(2,5 мг/сутки)**  **(N = 654)** | | | **Летрозол**  **(2,5 мг/сутки)**  **(N = 624)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени тяжестиa %** | **3 степень тяжести %** | **4 степень тяжести %** | **Все степени тяжестиa%** | **3 степень тяжести%** | **4 степень тяжести %** |
| ***Биохимические – со стороны печени*** | | | | | | |
| АСТ | 53 | 6 | 0 | 36 | 2 | <1 |
| АЛТ | 46 | 5 | <1 | 35 | 1 | 0 |
| Общий билирубин | 22 | <1 | <1 | 11 | 1 | <1 |
| **Примечание:**  АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.  a – оценка степени тяжести производилась согласно NCI CTCAE v3. | | | | | | |

В другом рандомизированном клиническом исследовании III фазы участвовали пациентки в постменопаузе (N = 355) c метастатическим раком молочной железы с гормонозависимыми рецепторами (HR+) и гиперэкспрессией HER2, у которых рак прогрессировал после предшествующей химиотерапии, содержащей трастузумаб, и гормональной терапии. В ходе исследования пациенты получали лапатиниб (1000 мг/сутки) с трастузумабом и ингибитором ароматазы (ИА) (летрозол, экземестан или анастрозол), лапатиниб (1500 мг/сутки) с ИА или трастузумаб с ИА. В этом исследовании профиль безопасности в группах лечения согласуется с известными данными по безопасности препаратов, применявшихся в каждой группе. Наиболее частые НРЛ, наблюдавшиеся с частотой более 10% в каждой из групп лечения, включавших лапатиниб, были диарея, сыпь, паронихия, тошнота, стоматит, акнеформный дерматит и снижение аппетита, которые в группе трастузумаба наблюдались редко или отсутствовали.

Частота НЯ со стороны сердца (в основном снижение фракции выброса) составила 7% в группе лапатиниб+трастузумаб+ИА и 2% в группе лапатиниб+ИА и 3% в группе трастузумаб+ИА. Побочные реакции, которые произошли по крайней мере у 10% пациентов в каждой группе представлены в таблице 4-13.

**Таблица 4-13.** Нежелательные реакции, возникшие как минимум у 10% пациентов [5].

| **НРЛ** | **Лапатиниб (1000 мг/сутки) + трастузумаб + ИА**  **(N = 118)** | | | **Лапатиниб (1500 мг/сутки) + ИА**  **(N = 119)** | | | **Трастузумаб + ИА**  **(N = 116)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени тяжестиa**  **%** | **3 степень тяжести**  **%** | **4 степень тяжести**  **%** | **Все степени тяжестиa**  **%** | **3 степень тяжести**  **%** | **4 степень тяжести**  **%** | **Все степени тяжестиa**  **%** | **3 степень тяжести**  **%** | **4 степень тяжести**  **%** |
| ***Желудочно-кишечные нарушения*** | | | | | | | | | |
| Диарея | 69 | 13 | 0 | 51 | 6 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Тошнота | 22 | 0 | 0 | 22 | 2 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Стоматит | 17 | 0 | 0 | 13 | <1 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Рвота | 10 | 0 | 0 | 14 | 0 | 0 | <1 | <1 | 0 |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | | | | | | | | | |
| Сыпьb | 54 | 0 | 0 | 44 | 3 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии | 10 | 0 | 0 | 8 | <1 | 0 | <1 | 0 | 0 |
| Алопеция | 10 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| ***Общие нарушения и реакции в месте введения*** | | | | | | | | | |
| Утомляемость | 12 | <1 | 0 | 14 | 2 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*** | | | | | | | | | |
| Боль в суставах | 13 | <1 | 0 | 14 | 0 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Боль в конечностях | 7 | <1 | 0 | 10 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** | | | | | | | | | |
| Кашель | 8 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 | 15 | 0 | 0 |
| ***Нарушения метаболизма и питания*** | | | | | | | | | |
| Снижение аппетита | 18 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| ***Инфекции и инвазии*** | | | | | | | | | |
| Паронихия | 30 | 0 | 0 | 15 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ***Лабораторные и инструментальные данные*** | | | | | | | | | |
| Повышение АЛТ | 7 | 0 | 0 | 15 | 3 | <1 | 6 | 4 | 0 |
| Повышение АСТ | 6 | 0 | 0 | 17 | 5 | 0 | 9 | 4 | 0 |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | | | | | | | | | |
| Головная боль | 5 | 0 | 0 | 16 | 2 | 0 | 10 | <1 | 0 |
| **Примечание:**  a – оценка степени тяжести производилась согласно NCI CTCAE v3.  b – термин «сыпь» включает множество нежелательных реакций.  АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза. | | | | | | | | | |

***Снижение фракции выброса левого желудочка***

В связи с потенциальной кардиотоксичностью ингибиторов HER2 (ErbB2), в клинических исследованиях применения лапатиниба контролировали ФВЛЖ примерно с интервалом в 8 недель. Снижение ФВЛЖ определялось как признаки или симптомы ухудшения сердечной функции левого желудочка, превышающие или равные 3 степень тяжести (NCI CTCAE v3.0) или снижение фракции сердечного выброса левого желудочка на как минимум 20% по отношению к базовому уровню, который был ниже нижнего предела нормы в исследовательском центре. Из 198 пациентов, получавших комбинированную терапию лапатиниб+капецитабин, у 3 отмечались нежелательные реакции, связанные с изменением ФВЛЖ, 2-й степени тяжести и у одной пациентки – 3-ей степени тяжести (NCI CTCAE v3.0). Из 654 пациентов, получавших комбинированную терапию лапатиниб+летрозол, у 26 пациентов наблюдались нежелательные реакции, связанные с изменением ФВЛЖ, 1 или 2 степени, и у 6 пациентов наблюдались нежелательные явления 3 или 4 степени тяжести [5].

***Гепатотоксичность***

Приминение лапатиниба в ходе регистрационных исследований было связано с гепатотоксичностью [5].

***Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит***

Приминение лапатиниба в ходе регистрационных исследований было связано с развитием ИБЛ и пневмонита как при монотерапии, так и в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами.

***Безопасность по данным постмаркетингового наблюдения***

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

*Нарушения со стороны сердца:* желудочковая аритмия/желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT по данным электрокардиографии (ЭКГ);

*Нарушения со стороны иммунной системы*: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* болезни ногтей, включая паронихию. Тяжелые нежелательные явления со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, трещины на коже [4, 5].

## Список литературы

1. EMA. Assesment report for Tyverb. EMEA/302222/2008. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tyverb-epar-public-assessment-report\_en.pdf
2. EMA. Tyverb. Summary of product characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_en.pdf>
3. AusPAR. Tykerb® Product information (Lapatinib as Ditosylate Monohydrate). 12 November 2012.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Тайверб®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=65038757-2bea-47ef-a0fa-79fe9d684889
5. Novartis. Tykerb. Highlights of prescribing information. Initial U.S. Approval 2007. Revised 3/2022. https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis\_us/files/tykerb.pdf

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-LPT (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат лапатиниба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату лапатиниба Тайверб® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном составе вспомогательных веществ, что позволяет ожидать, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-LPT были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата лапатиниба. Поскольку лекарственный препарат DT-LPT является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований лапатиниба включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакокинетических взаимодействий.

Лапатиниб – это ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и HER2 (human epidermal growth factor receptor; рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2) рецепторами. Отличается от других обратимых ингибиторов тирозинкиназы более медленной диссоциацией от ErbB 1 и от ErbB2 рецепторов (период диссоциации 50% лиганда из лиганд-рецепторного комплекса составляет не менее 300 мин). Лапатиниб ингибирует рост опухолевых клеток, вызванный ErbB, как *in vitro*, так и в ряде моделей в исследованиях на животных.

После перорального введения лапатиниб довольно быстро всасывается, хорошо связывается с белками плазмы. Основными общими для всех видов путями биотрансформации при 4-часовой инкубации были: окисление, N- и О-деалкилирование и сульфатная конъюгация. Гепатоциты мыши, крысы, обезьяны и человека дали качественно сходные профили метаболитов, отличающиеся, прежде всего, степенью метаболизма. В плазме 14-лапатиниб был наиболее представленным радиоактивным соединением у всех видов животных. Лапатиниб подвергался более экстенсивному метаболизиму у самцов крыс, чем у самок, однако метаболические профили были сходными. У собак и человека, 14C-лапатиниб был единственным присутствующим радиоактивным соединением, поддающимся количественному определению. Преобладающий путь выведения у мышей, крыс и собак – с фекалиями.

Лапатиниб не влияет на центральную нервную и дыхательную систему, однако отмечено некоторое влияние препарата на сердечно-сосудистую функцию.   
Лапатиниб ингибировал hERG-каналы в стабильно трансфицированных эмбриональных клетках почек человека со значениями показателей IC25 и IC50 равными 0,181 и 1,11 мкМ, соответственно. При дозах до 500 мг/кг у крыс или собак (приблизительно в 2 раза выше Cmax человека) не отмечалось изменений на ЭКГ.

В исследованиях при однократном введении лапатиниб оказался малотоксичным соединением. В исследованиях при многократном введении основное воздействие наблюдалось на кожу и желудочно-кишечный тракт. При этом соотношение экспозиций к экспозициям, наблюдаемым у человека при приеме в терапевтической дозе, в среднем составляло около 10.

У лапатиниба не было выявлено генотоксичности. Канцерогенность не выявлена в исследованиях на мышах, в исследованиях на крысах отмечена повышенная частота гемангиом и гемангиосарком у самцов при экспозиции в 2 раза превышающей клиническую, клиническое значение этого наблюдения неизвестно. Лапатиниб не оказал влияния на спаривание, фертильность или функцию половых желез у самцов и самок крыс. В исследованиях на крысах и кроликах не было выявлено тератогенного действия. В исследовании перинатальной и постнатальной токсичности у крыс наблюдалось снижение постнатальной выживаемости и массы тела потомства. Лапатиниб не оказывает местного раздражающего действия на кожу или глаза, а также не является кожным сенсибилизатором.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что лапатиниб имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Лекарственный препарат Р-ЛАПАТИНИБ (код продукта - DT-LPT), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Р-Фарм», Россия), является воспроизведенным препаратом по отношении к оригинальному препарату Тайверб®. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату лапатиниба Тайверб® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном составе вспомогательных веществ. Препарат DT-LPT продемонстрировал эквивалентность референтному препарату Тайверб® в сравнительном тесте кинетики растворения, и, следовательно, на него можно экстраполировать литературные доклинические данные оригинального препарата Тайверб®, и рекомендовать препарат Р-ЛАПАТИНИБ (DT-LPT) для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-LPT (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат лапатиниба, ожидается, что его клинические свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Тайверб®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-LPT полностью соответствует по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах лапатиниба у человека, полученные в исследованиях препарата Тайверб®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-LPT пока не проводились.

Клиническая разработка лапатиниба включает клинические исследования I фазы у пациентов с раком молочной железы, в которых была определена «оптимально переносимая схема» (OTR) лапатиниба в комбинации с капецитабином, два исследования II фазы монотерапии рака молочной железы и одно ключевое исследование III фазы у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора ErbB2 в комбинации с капецитабином. Позже были проведены исследование лапатиниба III фазы у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора ErbB2 в комбинации с трастузумабом и исследование лапатиниба III фазы у пациентов с гормонозависимым раком молочной железы и гиперэкспрессией рецептора ErbB2 в комбинации с летрозолем. Кроме того, профиль безопасности лапатиниба в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами был оценен в нескольких исследованиях I и II фазы у пациентов и у здоровых добровольцев.

Самая высокая разовая доза для здоровых добровольцев составляла 250 мг, а наивысшая изученная повторная доза, применявшаяся в течении 8 дней, составила 175 мг. В исследованиях у пациентов применялись многократные дозы до 1800 мг в день. Диарея являлась значимым дозолимитирующим фактором в исследованиях подбора дозы Явных отличий в фармакокинетике лапатиниба между здоровыми субъектами и пациентами с раком молочной железы не выявлено.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с раком молочной железы, лапатиниб довольно быстро абсорбируется после введения внутрь, Сmах достигается через 4 ч. Абсолютная биодоступность лапатиниба после приема не была определена из-за сложности приготовления лекарственной формы для внутривенного введения. Предполагается, что биодоступность составляет не более 25%. Всасывание лапатиниба зависит от условий приема – натощак или с пищей, значение показателей AUC и Cmax значительно увеличивается при приеме с пищей с высоким содержанием жиров. Лапатиниб в высокой степени связывается (более 99%) с альбумином и кислым гликопротеином альфа-1. Препарат также является субстратом и ингибитором транспортеров P-гликопротеина (Pgp, ABCB1) и белка устойчивости рака молочной железы (BCRP, ABCG2). Лапатиниб подвергается экстенсивному метаболизму в организме человека c образованием многочисленных окисленных и N- и O-дезалкилированных метаболитов. Предполагается, что ни один из метаболитов не обладает значимой фармакологической активностью. Плазменные концентрации лапатиниба снижаются с периодом полувыведения до 14 часов. Однако, при ежедневном приеме происходит накопление препарата, равновесное состояние достигается через 6-7 дней, при этом эффективный период полувыведения составляет 24 часа. Лапатиниб и его метаболиты выводятся преимущественно с калом.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности лапатиниба (Тайверб®) были проведены у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора ErbB2 и у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора ErbB2 и гормоночувствительными рецепторами на раковых клетках.

Эффективность лапатиниба в комбинации с другими лекарственными препаратами была оценена в 3 исследованиях III фазы, включавшими в общей сложности 1866 взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Из них лапатиниб был применен у 1148 пациентов, а именно для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином у 198 пациентов, для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в комбинации с трастузумабом у 148 пациентов, для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в качестве монотерапии у 148 пациентов и для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы с гормонозависимыми рецепторами на раковых клетках в комбинации с летрозолом у 654 пациентов.

Критерии оценки эффективности несколько различались в проведенных исследованиях. Так, первичной конечной точкой в исследовании комбинированной терапии с капецитабином было время до прогрессирования заболевания (ВДПЗ). В исследовании комбинированной терапии с трастузумабом и в исследовании комбинированной терапии с летрозолом первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Частота ответа и общая выживаемость (ОВ) были вторичными конечными точками в исследовании комбинации с трастузумабом, в исследовани комбинации с капецитабином в качестве вторичной конечной точки использовалась ОВ. В исследовании комбинации с летрозолом вторичными конечными точками эффективности были частота ответа, ОВ и процент пациентов с улучшением клинических показателей (УКП). Также проводился анализ постфактум с анализом ОВ через 5 лет после проведения изначально запланированного анализа выживаемости.

Согласно полученным данным, при комбинированной терапии лапатинибом с капецитабином у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2, медиана ВДПЗ составляет 23,9 недель, что статистически значимо выше 18,3 недель (отношение рисков 0,57 [95% ДИ: 0,43, 0,77] p = 0,0001) по сравнению с монотерапией капецитабином. Медиана общей выживаемости для пациентов в группе комбинированной терапии с капецитабином составила 74 недели. При комбинированной терапии лапатинибом в с трастузумабом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 медиана ВБП составила 12 недель, что статистически значимо выше 8,1 недель (отношение рисков 0,73 [95% ДИ: 0,57, 0,93] p = 0,008) по сравнению с монотерапией лапатинибом, частота ответа составила 10,3% против 6,9%, медиана ОВ – 14 недель в комбинированной терапии против 9,5 недель монотерапии (отношение рисков 0,74 [95% ДИ: 0,57, 0,96] p = 0,026). При комбинированной терапии лапатинибом и летрозолом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 и гормонозависимыми рецепторами медиана ВБП составила 35,4 недель, частота объективного ответа (ЧОО) – 27,9%, УКП – 47,7%, что статистически значимо выше, чем при монотерапии летрозолом. При анализе постфактум медиана ОВ при комбинированной терапии составила 7,78 лет.

Наиболее частыми побочными реакциями (>25%) на фоне терапии лапатинибом были желудочно-кишечные нарушения (например, диарея, тошнота и рвота) и сыпь. Также при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином часто (> 25%) наблюдался ​​ синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Частота развития синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии была одинаковой в группах лечения лапатинибом в сочетании с капецитабином и только капецитабином. Диарея была наиболее частой побочной реакцией, приводившей к прекращению лечения, при назначении лапатиниба в комбинации с капецитабином или летрозолом. Не сообщалось о дополнительных побочных реакциях, связанных с применением лапатиниба в комбинации с трастузумабом. В ходе постмаркетингового наблюдения отмечалась повышенная частота развития сердечной токсичности, но эти явления были сопоставимы по характеру и степени тяжести с теми, что наблюдались в ходе клинических исследований лапатиниба.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения препарата DT-LPT, как и препарата сравнения Тайверб®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований монотерапии лапатинибом и опыт постмаркетингового применения лапатиниба). При применении лапатиниба, как в рамках клинических исследований, так и при пострегистрационном применении, наблюдались следующие нежелательные явления (в том числе и не связанные с применением лапатиниба):

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* анорексия;

*Нарушения со стороны сердца:* снижение ФВЛЖ, одышка, сердечная недостаточность, ощущение «сердцебиения», желудочковая аритмия/желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT по данным электрокардиографии (ЭКГ);

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* интерстициальная болезнь легких / пневмонит;

*Желудочно-кишечные нарушения:* диарея, которая может приводить к дегидратации (в большинстве случаев отмечена диарея 1-й или 2-й степени), тошнота, рвота;

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* гипербилирубинемия, гепатотоксичность (повышение АЛТ и АСТ);

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* кожная сыпь, включая акнеформный дерматит, поражение ногтей, включая паронихию, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз;

*Нарушения со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию;

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* слабость.

Учитывая, что лекарственный препарат DT-LPT, разработанный АО «Р-Фарм», представляет собой воспроизведенный препарат лапатиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Тайверб®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Новартис Фарма АГ, Швейцария), в связи с этим, предполагается, что соотношение риска и пользы для DT-LPT является положительным.

В планируемом исследовании по протоколу № CL01909121 каждый доброволец получит по 2 дозы лапатиниба 250 мг натощак. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности лапатиниба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с лапатинибом, в исследовании будет запрещен.

Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, креатинин, клиренс креатинина (КК), калий, кальций, натрий, магний), ЭКГ, ЭхоКГ (в частности измерение фракции выброса левого желудочка) и общий анализ мочи. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

* *Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):*

в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы.

* *Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):*

в комбинации с тарстузумабом у пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапиией, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы.

* *Метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2):*

в комбинации с ингибитором ароматазы у пациенток в постменопаузе.

Нет данных относительно эффективности этой комбинации по сравнению с трастузумабом в комбинации с ингибитором ароматазы или химиотерапией для данной популяции пациентов.

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к лапатинибу или любому другому компоненту препарата;
* Беременность и период грудного вскармливания;
* Детский возраст до 8 лет (отсутствие опыта применения).

**С осторожностью:**

* Состояния, которые могут приводить к левожелудочковой недостаточности;
* Удлинение или риск удлинения интервала QTc, гипокалиемия или гипомагниемия, врожденный синдромом удлинения интервала QT; одновременная терапия антиаритмическими препаратами или другими лекарственными средствами, которые приводят к удлинению интервала QT;
* Состояния, которые могут привести к развитию интерстициальной болезни легких и пневмонита;
* Нарушение функции печени средней или тяжелой степени (7 баллов и более по шкале Чайлд-Пью);
* Возраст старше 65 лет;
* Нарушение функции почек тяжелой степени.
* Следует проявить осторожность при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента СYР3А4, а также тщательно контролировать клиническое состояние пациента и развитие возможных нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Следует избегать одновременное применение с индукторами или мощными ингибиторами изофермента СYР3А4;
* Следует избегать одновременного применения с грейпфрутовым соком;
* Следует избегать одновременного применения с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изоферментов СYР3А4 и СYР2С8 с узким терапевтическим диапазоном;
* Следует избегать одновременной терапии лекарственными препаратами, повышающими pН желудочного сока (снижение растворимости и абсорбции лапатиниба);
* Следует проявить осторожность при одновременном применении с субстратами Pgp с узким терапевтическим диапазоном.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Не проводилось соответствующих и хорошо контролируемых исследований применения лапатиниба во время беременности. Влияние лапатиниба на плод неизвестно. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные способы контрацепции, а также избегать наступления беременности в период лечения лапатинибом.

Лапатиниб не обладал тератогенными свойствами в исследованиях у животных, однако вызывал возникновение незначительных пороков развития при применении в дозах, токсичных для материнского организма.

Согласно результатам проведенных исследований, на животных, лапатиниб может оказывать негативное воздействие на плод. Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции (частота возникновения беременности при использовании которых <1 %) во время применения лечения лапатиниба и в течение как минимум 5 дней после применения последней дозы

**Грудное вскармливание**

Неизвестно, проникает ли лапатиниб в грудное молоко. В связи с тем, что многие препараты поступают в грудное молоко, во время терапии лапатинибом и в течение как минимум 5 дней после применения последней дозы рекомендовано прекратить грудное вскармливание из-за возможного возникновения характерных нежелательных реакций у грудного ребенка.

**Фертильность**

Адекватных данных о влиянии лапатиниба на фертильность женщин детородного возраста не получено.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Лечение препаратом должен начинать и проводить только врач с опытом применения противоопухолевых препаратов.

Лапатиниб следует принимать не позднее чем за 1 час до еды или не ранее чем через 1 час после еды. Рекомендуемую суточную дозу не следует делить на несколько приемов. В случае пропуска приема не следует принимать препарат дополнительно, следующую дозу следует принять в запланированное время.

В случае одновременного применения лапатиниба с другим лекарственным препаратом необходимо внимательно ознакомиться с режимом дозирования, противопоказаниями и информацией по безопасности, указанной в инструкции по применению соответствующего препарата.

Перед началом применения лапатиниба следует определить величину фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), удостоверившись, что исходное значение ФВЛЖ находится в допустимых пределах нормы. Следует проводить контроль ФВЛЖ на всем протяжении терапии препаратом для предотвращения снижения данной величины ниже допустимых границ нормы.

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

*В комбинации с капецитабином*

Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1250 мг (пять таблеток) 1 раз в сутки на протяжении комбинированной терапии с капецитабином.

Рекомендуемая доза капецитабина составляет 2000 мг/м2/сут, разделенная на 2 приема (каждые 12 часов) ежедневно с по 14 день каждого 21-дневного цикла терапии. Капецитабин следует принимать во время приема пищи или в течение 30 мин после приема пищи.

*В комбинации с трастузумабом*

Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1000 мг (четыре таблетки) раз в сутки на протяжении комбинированной терапии с трастузумабом.

Рекомендуемая доза трастузумаба составляет 4 мг/кг внутривенно (в/в), в качестве нагрузочной дозы, затем 2 мг/кг в/в раз в неделю,

*В комбинации с ингибитором ароматазы*

Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1500 мг (шесть таблеток) раз в сутки на протяжении комбинированной терапии с ингибитором ароматазы.

Рекомендуемая доза летрозола, ингибитора ароматазы, в составе комбинированной терапии с лапатинибом составляет 2,5 мг раз в сутки.

При комбинированной терапии с другим препаратом - ингибитором ароматазы, необходимо изучить режим дозирования соответствующего препарата данной группы.

***Приостановление приема лапатиниба или уменьшение дозы (все показания)***

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

Необходимо прекратить терапию препаратом в случае появления симптомов, ассоциированных со снижением величины ФВЛЖ до 3 степени и более (согласно стандартным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений Национального института онкологии США, NCI СТСАЕ), или при снижении данной величины ниже допустимых пределов нормы. Возможно возобновление терапии препаратом в уменьшенной 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) не ранее чем через 2 недели при условии нормализации величины ФВЛЖ и купирования симптомов. По доступным на данный момент данным большинство случаев снижения ФВЛЖ отмечается в первые 12 недель терапии препаратом, данные по длительной терапии ограничены.

*Интерстициальная болезнь легких и /или пневмониты*

Следует прекратить терапию препаратом при появлении легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициальной болезни легких и/или пневмонита 3-й степени и выше (согласно NCI СТСАЕ).

*Диарея*

Лечение препаратом следует приостановить у пациентов с диареей 3-й степени (согласно NCI СТСАЕ), либо 1-ой или 2-ой степени, осложненной симптомами (спастические боли в животе от умеренной до тяжелой степени, тошнота или рвота 2-й степени или выше (согласно NCI СТСАЕ), снижение работоспособности, лихорадка, сепсис, нейтропения, появление крови в кале или обезвоживание). При уменьшении выраженности диареи до 1 степени и ниже возможно возобновление терапии лапатинибом в уменьшенной 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). Лечение лапатинибом следует прекратить полностью у пациентов с диареей 4-й степени (согласно NCI СТСАЕ).

*Тяжелые кожные реакции*

Лечение лапатинибом следует прекратить при развитии тяжелой прогрессирующей кожной сыпи с волдырями или поражением слизистых оболочек.

*Прочие проявления токсичности препарата*

При развитии иных проявлений токсичности 2 степени или выше согласно NCI СТСАЕ следует рассмотреть возможность приостановления или прекращения терапии препаратом. При уменьшении выраженности степени проявлений токсичности до степени и менее согласно NCI СТСАЕ возможно возобновление терапии в стандартной дозе (1000 мг/сут, 1250 мг/сут или 1500 мг/сут). При повторном развитии проявлений токсичности возобновлять терапию препаратом следует в уменьшенной дозе (сниженной 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).

***Особые группы пациентов***

*Дети (≤18 лет)*

Нет опыта применения.

*Пациенты пожитого возраста (≥65 лет)*

Недостаточно данных о применении лапатиниба у пациентов старше 65 лет.

В целом у пациентов данной возрастной группы не отмечено изменений профиля безопасности и эффективности лапатиниба в монотерапии или в комбинации с капецитабином, трастузумабом или летрозолом. По данным применения препарата в клинической практике не отмечено различий ответа у пациентов данной возрастной группы по сравнению с более молодыми пациентами. Нельзя исключить возможность большей чувствительности у пациентов пожилого возраста.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Нет опыта применения лапатиниба у пациентов с функции почек тяжелой степени, однако необходимость коррекции дозы маловероятна в связи с тем, что почками выводится менее 2% введенной дозы препарата (в виде неизмененного вещества и его метаболитов).

*Пациенты с нарушением функции печени*

Лапатиниб метаболизируется в печени. Нарушение функции печени средней и тяжелой степени ассоциированы с увеличением системной экспозиции на 56% и 85%, соответственно. Следует с осторожностью применять лапатиниб у пациентов с нарушением функции печени в связи с повышением системной экспозиции лапатиниба. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) дозу препарата необходимо снизить. У пациентов с нарушением функции печения тяжелой степени ожидается изменение AUC до пределов нормы при коррекции дозы с 1250 мг/сут до 750 мг/сут или с 1500 мг/сут до 1000 мг/сут. Тем не менее, клинические данные по коррекции дозы лапатиниба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени отсутствуют.

### 5.3.5. Побочное действие

Безопасность лапатиниба оценена в ходе клинических исследований как при монотерапии, так и при применении в комбинации, в том числе с трастузумабом, капецитабином и летрозолом, НЛР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой частотной категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

**Таблица 5-1.** Частота возникновения НРЛ при монотерапии лапатинибом.

| **Поражение органов**  **и систем органов** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Очень часто | Анорексия |
| Нарушения со стороны сердца | Часто | снижение ФВЛЖ отмечалось приблизительно у 1% пациентов, получавших лапатиниб, и протекало бессимптомно более чем в 70% случаев. Нормализация или улучшение данного показателя наблюдалось более чем в 70% случаев после прекращения терапии препаратом. Снижение ФВЛЖ, сопровождавшееся симптомами, наблюдалось приблизительно у 0,3% пациентов, получавших лапатиниб. НЛР, наблюдавшиеся при этом, включали одышку, сердечную недостаточность и ощущение «сердцебиения». |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Нечасто | интерстициальная болезнь легких / пневмонит |
| Желудочно-кишечные нарушения | Очень часто | Диарея1, которая может приводить к дегидратации (в большинстве случаев отмечена диарея 1-й или 2-й степени), тошнота, рвота |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Нечасто | Гипербилирубинемия, гепатотоксичность2. Повышение концентрации билирубина возможно вследствие угнетения лапатинибом конъюгации в печени OATP1B1 (полипептид, переносящий органические анионы 1B1) или угнетения выделения билирубина с желчью посредством Р-гликопротеина (P-gp) или BCRP. |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Очень часто | Кожная сыпь1, включая акнеформный дерматит. |
| Часто | Поражение ногтей, включая паронихию |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Редко | Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Очень часто | Слабость |
| **Примечание:**  1 - диарея и кожная сыпь в основном были легкой степени и не приводили к прекращению терапии препаратом. Диарея успешно поддавалась проактивной коррекции. Кожная сыпь в большинстве случаев была преходящей.  2-увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза выше верхней границы нормы или увеличение концентрации билирубина в 1,5 раза выше верхней границы нормы были вызваны применением лапатиниба. | | |

***Комбинированная терапия с капецитабином***

Дополнительно к НЛР, наблюдавшимся на фоне монотерапии лапатинибом, следующие НЛР наблюдались на фоне применения лапатиниба в комбинации с капецитабином.

**Таблица 5-2.** НРЛ, наблюдавшиеся при комбинированной терапии лапатинибом и капецитабином с частотой более 5% чем в монотерапии капецитабином.

| **Поражение органов**  **и систем органов** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Желудочно-кишечные нарушения | Очень часто | Диспепсия |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Очень часто | Сухость кожи |

**Таблица 5-3.** НРЛ, наблюдавшиеся при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином с той же частотой, что и при монотерапии капецитабином.

| **Поражение органов**  **и систем органов** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Желудочно-кишечные нарушения | Очень часто | Стоматит, запор, боль в животе |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Очень часто | Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Очень часто | Боль в конечностях, боль в спине |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | Головная боль |
| Нарушения со стороны психики | Очень часто | Бессонница |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Очень часто | Воспаление слизистой оболочки полости рта |

***Комбинированная терапия с трастузумабом***

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

В клинических исследованиях при применении препарата в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического рака НЛР со стороны сердца, включая уменьшение ФВЛЖ, отмечены у 7% пациентов по сравнению с монотерапией лапатинибом (2% пациентов). Характер и степень тяжести данных НЛР сравнимы с аналогичными данными, полученными в исследовании монотерапии лапатинибом.

***Комбинированная терапия с летрозолом***

Дополнительно к НЛР, наблюдавшимся на фоне монотерапии лапатинибом, следующие НЛР наблюдались на фоне применения лапатиниба в комбинации с летрозолом.

**Таблица 5-4.** НРЛ, наблюдавшиеся при применении лапатиниба в комбинации с летрозолом с той же частотой, что и при монотерапии летрозолом.

| **Поражение органов**  **и систем органов** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Очень часто | Носовое кровотечение |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Очень часто | Алопеция, сухость кожи |

***Пострегистрационный опыт***

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

**Таблица 5-5.** НРЛ, наблюдавшиеся при применении лапатиниба в пострегистрационном периоде.

| **Поражение органов**  **и систем органов** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны сердца | Часто неизвестна | Желудочковая аритмия/желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT по данным электрокардиографии (ЭКГ) |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Часто неизвестна | Тяжелые нежелательные явления со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз |

### 5.3.6. Передозировка

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

Максимальная суточная доза в клинических исследованиях составляла 1800 мг внутрь.

В клинических исследованиях показано, что более частый, чем рекомендовано, прием препарата может приводить к увеличению концентрации лапатиниба в сыворотке крови, поэтому не следует принимать пропущенные дозы, уменьшая интервал между приемами. Прием препарата необходимо возобновлять, начиная со следующей запланированной суточной дозы.

*Симптомы*

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

*Лечение*

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

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

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

***Влияние других лекарственных препаратов на лапатиниб***

Метаболизм лапатиниба осуществляется главным образом с участием изофермента CYP3A4. Ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A4 могут влиять на фармакокинетику лапатиниба.

У здоровых добровольцев, получающих кетоконазол (мощный ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 200 мг 2 раза/сут в течение 7 дней, системная экспозиция лапатиниба (100 мг в день) увеличивалась примерно в 3,6 раза, период полувыведения - в 1,7 раза. Следует избегать одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, нефазодон). При одновременном применении лапатиниба и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 требуется соблюдать осторожность и тщательно контролировать клиническое состояние пациента и развитие возможных НЛР. При необходимости одновременного применения мощного ингибитора изофермента CYP3A4 следует рассмотреть возможность уменьшения дозы лапатиниба до 500 мг/сут, что приведет к изменению AUC до величины, соответствующей применению лапатиниба без ингибиторов указанного изофермента. В настоящее время, однако, нет клинических данных о применении лапатиниба при такой коррекции дозы у пациентов, получающих мощный ингибитор изофермента CYP3A4. При отмене одновременной терапии повышение дозы лапатиниба до рекомендованной следует проводить только через неделю после отмены для обеспечения полного выведения мощного ингибитора изофермента CYP3A4 из организма.

У здоровых добровольцев, получающих карбамазепин (индуктор изофермента CYP3A4) в дозе 100 мг 2 раза/сут в течение 3 дней и 200 мг 2 раза/суг в течение 17 дней, системная экспозиция лапатиниба снижалась на 72%. Следует избегать одновременного применения лапатиниба и известных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, рифабутин, фенитоин, карбамазепин, зверобой продырявленный). При необходимости одновременного применения мощного индуктора изофермента CYP3A4 дозу лапатиниба необходимо подбирать, основываясь на переносимости, постепенно повышая ее с 1250 мг/сут до 4500 мг/суг или с 1500 мг/сут до 5500 мг/сут. Ожидается, что указанная коррекция дозы приведет к изменению AUC до величины, соответствующей применению лапатиниба без индукторов изофермента CYP3A4. В настоящее время, однако, нет клинических данных о применении лапатиниба у пациентов, получающих мощный индуктор изофермента CYP3A4. При отмене индукторов изофермента CYP3A4 обратное уменьшение дозы лапатиниба до рекомендованной следует проводить в течение 2 недель.

Лапатиниб является субстратом для транспортных белков Pgp и BCRP. Ингибиторы (кетоконазол, итраконазол, квинидин, верапамил, циклоспорин, эритромицин) и индукторы (рифампицин, зверобой продырявленный) данных белков могут изменять экспозицию и/или распределение лапатиниба,

Растворимость лапатиниба зависит от рН. Следует избегать одновременного применения веществ, увеличивающих pН желудочного сока, так как растворимость и всасывание лапатиниба может уменьшаться. Ранее проводимое лечение ингибитором протонной помпы (эзомепразолом) снижало экспозицию лапатиниба в среднем на 27% (в пределах от 6% до 49%). Этот эффект уменьшается с увеличением возраста примерно от 40 лет до 60 лет. В связи с вышесказанным, необходимо соблюдать осторожность у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы.

***Влияние лапатиниба на другие лекарственные препараты***

Лапатиниб ингибирует *in vitro* изофермент CYP3A4 в клинически значимых концентрациях. Одновременное применение лапатиниба с мидазоламом при приеме последнего внутрь приводит к повышению AUC мидазолама примерно на 45%. При в/в введении мидазолама не обнаруживалось клинически значимого увеличения AUC. Следует избегать одновременного применения лапатиниба с препаратами для перорального приема с узким терапевтическим диапазоном, являющимися субстратами изофермента CYP3A4 (например, цизаприд, пимозид, хинидин).

Лапатиниб ингибирует изофермент CYP2С8 *in vitro* в клинически значимых концентрациях. Следует избегать одновременного применения лапатиниба с препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами изофермента CYP2С8 (например, репаглинид).

Одновременное в/в применение паклитаксела с лапатинибом приводит к увеличению экспозиции паклитаксела на 23%, что обусловлено ингибированием изофермента CYP2С8 и/или Pgp лапатинибом. В клинических исследованиях при применении лапатиниба с паклитакселом отмечено увеличение частоты и степени тяжести диареи и нейтропении. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с паклитакселом.

При одновременном применении доцетаксела в/в и лапатиниба не отмечено изменения AUC или Сmax обоих действующих веществ, при этом отмечено увеличение частоты развития нейтропении, индуцированной доцетакселом.

Одновременное применение лапатиниба с иринотеканом (при введении в рамках схемы лечения FOLFlRI) приводило к повышению AUC активного метаболита иринотекана, SN-38, примерно на 40%. Точный механизм данного взаимодействия неизвестен, но предполагается, что он связан с ингибированием лапатинибом одного или нескольких транспортных белков. Развитие возможных НЛР при применении лапатиниба одновременно с иринотеканом должно тщательно контролироваться, при необходимости решить вопрос о снижении дозы иринотекана. Применение лапатиниба в комбинации с капецитабином, летрозолом или трастузумабом не влияет на фармакокинетические параметры указанных препаратов и их метаболитов.

Лапатиниб ингибирует транспортный белок Pgp *in vitro* в клинически значимых концентрациях. Одновременное применение лапатиниба с дигоксином внутрь приводит к повышению AUC дигоксина примерно на 80%. Следует с осторожностью применять лапатиниб одновременно с препаратами, которые являются субстратами Pgp, с узким терапевтическим диапазоном, а также необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы таких препаратов.

Лапатиниб ингибирует транспортные белки ВСRP и ОАТР 1B1 *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).

***Взаимодействие с пищей и напитками***

Биодоступность лапатиниба зависит от приема пищи. Так как грейпфрутовый сок способен ингибировать изофермент CYP3A4 и транспортный белок Pgp в стенке кишечника, таким образом повышая биодоступность лапатиниба, следует избегать совместного применения лапатиниба и грейпфрутового сока.

### 5.3.8. Особые указания

***Кардиотоксичность***

Зарегистрированы сообщения о случаях снижения ФВЛЖ в связи с приемом лапатиниба. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с заболеваниями, которые могут вызывать нарушения функции левого желудочка. Перед началом применения препарата следует определить величину ФВЛЖ, удостоверившись, что исходное значение ФВЛЖ находится в допустимых пределах нормы. Следует проводить контроль ФВЛЖ на всем протяжении терапии препаратом для предотвращения снижения данной величины ниже допустимых границ нормы.

В перекрестном клиническом исследовании у пациентов с распространенными солидными опухолями отмечалось увеличение интервала QTc, зависящее от концентрации лапатиниба. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением или риском удлинения интервала QTc, а также у пациентов с гипокалиемией или гипомагниемией, врожденным синдромом удлинения интервала QT; пациентов, принимающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые приводят к удлинению интервала QT. Перед применением препарата следует скорректировать гипокалиемию, гипокальциемию или гипомагниемию.

***Интерстициальная болезнь легких и пневмонит***

Прием лапатиниба был ассоциирован с сообщениями об интерстициальной болезни легких и пневмоните. Следует тщательно наблюдать пациента с целью выявления симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициальной болезни легких и/или пневмонита.

***Диарея***

Имеются сообщения о случаях диареи, в том числе тяжелой степени, на фоне терапии лапатинибом. Диарея может носить тяжелый характер, были описаны случаи со смертельным исходом. Как правило, диарея возникала на ранних этапах лечения лапатинибом, при этом почти у половины таких пациентов состояние развивалось в течение первых 6 дней, продолжительность явления как правило составляет 4-5 дней. Диарея, индуцированная приемом лапатиниба, как правило легкой степени, при этом 3 и 4 степень согласно NCI СТСАЕ отмечались менее, чем у 10% и 1% пациентов, соответственно. Ранняя диагностика и своевременное лечение имеют большое значение для оптимального контроля данного состояния. Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при первых признаках изменения характера дефекации. Коррекцию состояния противодиарейными препаратами (например, лоперамидом) рекомендовано начинать после первого случая неоформленного стула. При диарее тяжелой степени может потребоваться пероральное или внутривенное применение электролитов и жидкости, антибиотиков, таких как фторхинолоны (особенно в случае, если состояние сохраняется более 24 часов при лихорадке или нейтропении 3-й или 4-й степени) или приостановление приема или отмена препарата.

***Тяжелые кожные реакции***

Зарегистрированы сообщения о тяжелых кожных реакциях в связи с приемом лапатиниба. При подозрении на развитие мультиформной эритемы или таких жизнеугрожающих состояний, как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (например, прогрессирующей кожной сыпи, сопровождающейся возникновением волдырей, или при вовлечении слизистых оболочек) лечение препаратом следует отменить.

***Гепатотоксичность***

В клинических исследованиях (менее чем у 1% пациентов), а также в пострегистрационном периоде получены сообщения о явлениях гепатотоксичности, таких как увеличение активности АЛТ или АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы или увеличение концентрации билирубина в 1,5 раза выше верхней границы нормы. Состояние может носить тяжелый характер, отмечены случаи с летальным исходом, четкая причинно-следственная связь с приемом лапатиниба не установлена. Состояние может развиваться в период от нескольких дней до нескольких месяцев после начала терапии. Необходимо проводить контроль лабораторных показателей функции печени (трансаминазы, билирубин и щелочная фосфатаза) до начала терапии, и далее каждые 4-6 недель в течение курса лечения и по клиническим показаниям. При развитии нарушения функции печени тяжелой степени терапию препаратом следует отменить без повторного возобновления.

У пациентов, являющихся носителями аллелей HLA DQAl\*02:01 и DRB1\*07:01, повышен риск возникновения гепатотоксичности, связанной с применением лапатиниба. У пациентов, получавших монотерапию лапатинибом, общий риск развития нарушения функции печени тяжелой степени (активность АЛТ более чем в 5 раз, превышающая верхнюю границу нормы, что соответствует 3-ей степени согласно NCI СТСАЕ) составлял 2%, при этом у носителей аллелей HLA DQAl\*02:01 и DRB1\*07:01 риск развития данного состояния был выше (около 8%), чем у пациентов, не являющихся носителями данных аллелей (0,5 %). Носительство аллеля HLA распространено среди представителей (от 15% до 25%) европеоидной, азиатской, африканской и латиноамериканской популяции, и ниже (1%) в японской популяции.

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени в анамнезе препарат следует применять в уменьшенной дозе. При развитии гепатотоксичности тяжелой степени на фоне терапии лапатинибом препарат следует отменить без повторного возобновления.

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не изучалось. Исходя из механизма действия лапатиниба, нельзя предположить неблагоприятное влияние препарата на такие виды деятельности, однако следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль 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.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности лапатиниба, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Лапатиниб – это мощный обратимый селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с рецепторами EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и рецепторами HER2 (human epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2), характеризующийся медленной диссоциацией с данными рецепторами (период полудиссоциации равен 300 мин или более). По сравнению с другими изученными ингибиторами тирозинкиназы, лапатиниб характеризуется более медленной диссоциацией от рецепторов. Лапатиниб ингибирует рост опухолевых клеток, инициированный влиянием ErbB, как *in vitro*, так и у различных животных моделей. В России препарат зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2008 г.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность лапатиниба. У лапатиниба не было выявлено генотоксичности, канцерогенности и тератогенности, однако препарат способен оказывать эмбриотоксическое действие. В настоящий момент лапатиниб зарегистрирован для применения по показаниям местно-распространенный и метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в комбинации с другими препаратами, а также метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Эффективность и безопасность препарата по данным показаниям была установлена в 3 исследованиях III фазы, включавшими в общей сложности 1866 взрослых пациентов. Кроме того, к настоящему моменту доступны данные о безопасности лапатиниба, полученные в ходе клинических исследований лапатиниба как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами химиотерапии, а также в ходе постмаркетингового наблюдения у более чем 20000 пациентов.

Согласно данным, полученным в исследованиях III фазы, лапатиниб обладает значительной эффективностью при лечении РМЖ. При комбинированной терапии лапатинибом с капецитабином у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2, медиана ВДПЗ составляет 23,9 недель, что статистически значимо выше 18,3 недель (отношение рисков 0,57 [95% ДИ: 0,43, 0,77] p = 0,0001) по сравнению с монотерапией капецитабином. Медиана общей выживаемости для пациентов в группе комбинированной терапии с капецитабином составила 74 недели. При комбинированной терапии лапатинибом в с трастузумабом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 медиана ВБП составила 12 недель, что статистически значимо выше 8,1 недель (отношение рисков 0,73 [95% ДИ: 0,57, 0,93] p = 0,008) по сравнению с монотерапией лапатинибом, частота ответа составила 10,3% против 6,9%, медиана ОВ – 14 недель в комбинированной терапии против 9,5 недель монотерапии (отношение рисков 0,74 [95% ДИ: 0,57, 0,96] p = 0,026). При комбинированной терапии лапатинибом и летрозолом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 и гормонозависимыми рецепторами медиана ВБП составила 35,4 недель, ЧОО – 27,9%, УКП – 47,7%, что статистически значимо выше, чем при монотерапии летрозолом. При анализе постфактум медиана ОВ при комбинированной терапии составила 7,78 лет.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата лапатиниба (препарат Тайверб®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Р-ЛАПАТИНИБ (внутреннее название – DT-LPT) - воспроизведенный препарат лапатиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату лапатиниба Тайверб® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном составе вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-LPT были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Тайверб® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 250 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (2% раствор полисорбата 80 в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-LPT эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Тайверб®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов, а также рекомендовать препарат DT-LPT для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата лапатиниба позволит снизить цену современной терапии рака молочной железы и повысить её доступность.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.