ЛП-№(000688)-(РГ-RU) от 13.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тайверб, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лапатиниб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит лапатиниба дитозилата моногидрат, эквивалентный 250 мг лапатиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, от светло-желтого до желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Одна сторона таблетки гладкая, на другой выгравирована надпись «GS XJG».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тайверб показан к применению у взрослых.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

• 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Перед началом применения препарата Тайверб следует определить величину фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), удостоверившись, что исходное значение ФВЛЖ находится в допустимых пределах нормы (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

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

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/м^2/сут, разделенная на 2 приема (каждые 12 часов) ежедневно с 1 по 14 сутки каждого 21-суточного цикла терапии. Капецитабин следует принимать во время приема пищи или в течение 30 мин после приема пищи.

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

В комбинации с трастузумабом

Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1000 мг (четыре таблетки) 1 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 1 раз в неделю.

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

В комбинации с ингибитором ароматазы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1500 мг (шесть таблеток) 1 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 1 раз в сутки.

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

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.

Коррекция дозы

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 CTCAE), 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 CTCAE).

Диарея

Лечение препаратом следует приостановить у пациентов с диареей 3-й степени (согласно NCI CTCAE), либо 1-ой или 2-ой степени, осложненной симптомами (спастические боли в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

животе от умеренной до тяжелой степени, тошнота или рвота 2-й степени или выше (согласно NCI CTCAE), 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 CTCAE).

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 CTCAE следует рассмотреть возможность приостановления или прекращения терапии препаратом. При уменьшении выраженности степени проявлений токсичности до 1 степени и менее согласно NCI CTCAE 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).

Пропущенная доза

В случае пропуска приема не следует принимать препарат дополнительно, следующую дозу следует принять в запланированное время (см. раздел 4.9).

<u>Особые группы пациентов</u>

Пациенты пожилого возраста

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 нарушением 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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тайверб у пациентов в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Тайверб 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к лапатинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

Гепатотоксичность

В клинических исследованиях (менее чем у 1% пациентов), а также в пострегистрационном периоде получены сообщения о явлениях гепатотоксичности, таких как увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 суток 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 DQA1 * 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 CTCAE) составлял 2%, при этом у носителей аллелей DQA1*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 аллели 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.

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 суток, продолжительность явления, как правило, составляет 4-5 суток. Диарея, индуцированная приемом лапатиниба, как правило легкой степени, при этом 3 и 4 степень согласно NCI CTCAE отмечались менее, чем у 10% и 1% пациентов соответственно. Ранняя

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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.

Совместное назначение с ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4

Следует проявить осторожность при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4, а также тщательно контролировать клиническое состояние пациента и развитие возможных нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Следует избегать одновременного применения с индукторами или мощными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Следует избегать одновременного применения с грейпфрутовым соком.

Следует избегать одновременного применения с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном.

Следует избегать одновременной терапии лекарственными препаратами, повышающими pH желудочного сока (снижение растворимости и абсорбции лапатиниба).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на лапатиниб

Метаболизм лапатиниба осуществляется главным образом с участием изофермента CYP3A. Ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A могут влиять на фармакокинетику лапатиниба.

У здоровых добровольцев, получающих кетоконазол (мощный ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 200 мг 2 раза/сут в течение 7 суток, системная экспозиция лапатиниба (100 мг в сутки) 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 1 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 суток и 200 мг 2 раза/сут в течение 17 суток, 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/сут или с 1500 мг/сут до 5500 мг/сут. Ожидается, что указанная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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, хинидин, верапамил, циклоспорин, эритромицин) и индукторы (рифампицин, зверобой продырявленный) данных белков могут изменять экспозицию и/или распределение лапатиниба.

Растворимость лапатиниба зависит от pH. Следует избегать одновременного применения веществ, увеличивающих pH 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 средства

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 CYP2C8 *in vitro* в клинически значимых концентрациях. Следует избегать одновременного применения лапатиниба с препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами изофермента CYP2C8 (например, репаглинид).

Одновременное в/в применение паклитаксела с лапатинибом приводит к увеличению экспозиции паклитаксела на 23%, что обусловлено ингибированием изофермента CYP2C8

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 C_{max} обоих действующих веществ, при этом отмечено увеличение частоты развития нейтропении, индуцированной доцетакселом.

Одновременное применение лапатиниба с иринотеканом (при введении в рамках схемы лечения FOLFIRI) 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 BCRP и OATP1B1 *in vitro*. Клиническое значение данных эффектов не изучалось, но не исключено, что лапатиниб может влиять на фармакокинетику субстратов BCRP (например, топотекана) и OATP1B1 (например, розувастатина).

<u>Взаимодействие с пищей</u>

Биодоступность лапатиниба зависит от приема пищи. Так как грейпфрутовый сок способен ингибировать изофермент CYP3A4 и транспортный белок Pgp в стенке кишечника, таким

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

образом повышая биодоступность лапатиниба, следует избегать совместного применения лапатиниба и грейпфрутового сока.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

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.

Лактация

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 суток после применения последней дозы рекомендовано прекратить грудное вскармливание из-за возможного возникновения характерных нежелательных реакций у грудного ребенка.

Фертильность

Нет данных.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 нежелательных реакций лапатиниба. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность лапатиниба оценена в ходе клинических исследований как при монотерапии, так и при применении в комбинации, в том числе с трастузумабом, капецитабином и летрозолом.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями (> 25%) во время терапии лапатинибом были расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота и рвота) и сыпь. При назначении лапатиниба с капецитабином наблюдалась ладонно-подошвенная эритродизестезия (> 25%). Частота возникновения ладонно-подошвенной эритродизестезии схожа с группами пациентов, принимающих лапатиниб с капецитабином и капецитабин в качестве монотерапии. Диарея является наиболее распространенной нежелательной реакцией, приводящей к прекращению лечения, когда лапатиниб принимался в сочетании с капецитабином или летрозолом.

Не сообщалось о каких-либо дополнительных нежелательных реакциях, связанных с приемом лапатиниба в сочетании с трастузумабом. Наблюдалось увеличение случаев кардиотоксичности, но по своей сути и тяжести эти осложнения сопоставимы с осложнениями, зарегистрированными в клинической программе лапатиниба. Эти данные основаны на воздействии этой комбинации у 149 пациентов в базовом исследовании.

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Нежелательные лекарственные реакции, 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, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных определить невозможно). В пределах каждой частотной категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Монотерапия лапатинибом

Нарушения со стороны иммунной системы	
Редко:	реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию.
Нарушения метаболизма 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:	диарея[1], 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, гепатотоксичность[2]. Повышение концентрации билирубина возможно вследствие угнетения лапатинибом конъюгации в печени OATP1B1 (полипептид, переносящий органические анионы 1B1) или угнетения выделения билирубина с желчью посредством P-гликопротеина (Pgp) или BCRP.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	кожная сыпь[1] (включая акнеформный дерматит).
Часто:	поражение ногтей, включая паронихию.
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто:	слабость.
[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 АЛТ или АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы или увеличение	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 с частотой более 5% чем в монотерапии капецитабином.

Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто:	диспепсия.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	сухость кожи.

НЛР, наблюдавшиеся при применении лапатиниба в комбинации с капецитабином с той же частотой, что и при монотерапии капецитабином

Психические нарушения	
Очень часто:	бессонница.
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто:	головная боль.
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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Очень часто:	боль в конечностях, боль в спине.
Общие нарушения и реакции 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Комбинированная терапия с летрозолом

Дополнительно к НЛР, наблюдающимся на фоне монотерапии лапатинибом, следующие НЛР наблюдались при применении лапатиниба в комбинации с летрозолом с частотой более 5% чем в монотерапии летрозолом.

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.

При применении препарата Тайверб 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 кожи и подкожных тканей
Тяжелые нежелательные явления со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз Трещины кожи[1]

[1] - частота встречаемости трещин кожи в наборе данных объединенных клинических испытаний составила 4,9% (часто).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь,

Республиканское Унитарное Предприятие «Центр Экспертиз и Испытаний в Здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Прием препарата необходимо возобновлять, начиная со следующей запланированной суточной дозы.

Симптомы

Максимальная суточная доза в клинических исследованиях составляла 1800 мг внутрь.

У пациентов, получавших терапию лапатинибом, отмечались как бессимптомные случаи передозировки, так и случаи, сопровождавшиеся симптомами. Наблюдавшиеся симптомы соответствовали изученным нежелательным 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

Не существует специфического антидота для ингибирования фосфорилирования тирозина EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и/или HER2/neu (human epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2).

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. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER-2).

Код АТХ: L01EH01.

Механизм действия

Лапатиниб — новый мощный обратимый селективный ингибитор внутриклеточной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

тирозинкиназы, связывающийся с рецепторами EGFR (ErbB1) и рецепторами HER2 (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 с рецепторами. 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 синергетическое действие. Эти результаты демонстрируют отсутствие перекрестной резистентности между двумя лигандами рецептора HER2 (ErbB2).

Фармакодинамические эффекты

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание лапатиниба после приема внутрь неполное и варьирует с коэффициентом вариабельности площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC) от 50% до 100%. Лапатиниб определяется в системном кровотоке в среднем через 0,25 часа (диапазон 0-1,5 ч). Максимальная концентрация лапатиниба в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 4 часа после приема.

C_{max} в равновесном состоянии при ежедневном приеме 1250 мг составляет в среднем 2,43 (1,57-3,77) мкг/мл, а AUC-36,2 (23,4-56,0) мкг×час/мл.

Системная экспозиция лапатиниба увеличивается при приеме одновременно с пищей. При приеме с пищей с низким (содержание жиров 5% или 500 калорий) или высоким (содержание жиров 50% или 1000 калорий) содержанием жиров AUC возрастает в 3 и 4 раза (C_{max} - приблизительно в 2,5 и 3 раза) соответственно.

Распределение

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

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

Биотрансформация

Лапатиниб подвергается интенсивному метаболизму главным образом изоферментами CYP3A4 и CYP3A5 с минимальным участием изоферментов CYP2C19 и CYP2C8 с образованием различных окисленных метаболитов, на долю каждого из которых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

приходится не более 14% дозы, выводимой через кишечник, или 10% концентрации в плазме крови.

Элиминация

Период полувыведения лапатиниба ($T_{1/2}$) увеличивается дозозависимо при приеме однократных доз. Равновесное состояние достигается через 6-7 суток приема лапатиниба, $T_{1/2}$ составляет приблизительно сутки. Лапатиниб в основном выводится через кишечник: в среднем 27% (от 3% до 67%) в неизмененном виде, менее 2% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Оценка потенциала взаимодействия с лекарственными средствами *in vitro*

Лапатиниб в клинически значимых концентрациях ингибирует изоферменты CYP3A и CYP2C8 *in vitro* и незначительно ингибирует следующие микросомальные ферменты печени: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 или уридиндифосфатглюкоронозилтрансферазу (УГТ).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Возраст не оказывал влияния на фармакокинетику лапатиниба. Влияние вероятно отсутствует.

Влияние пола, расы

Пол пациента не оказывал влияния на фармакокинетику лапатиниба. Влияние вероятно отсутствует.

Раса/этническая принадлежность не оказывали влияния на фармакокинетику лапатиниба.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетику лапатиниба изучали у пациентов с нарушением функции печени средней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

и тяжелой степени. AUC лапатиниба после приема однократной дозы 100 мг внутрь увеличивается приблизительно на 56% и 85% у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени. В связи с увеличением экспозиции следует с осторожностью применять лапатиниб у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с предшествующим нарушением функции печени тяжелой степени препарат следует применять в уменьшенной дозе. У пациентов с явлениями гепатотоксичности тяжелой степени, развившимися на фоне приема лапатиниба лечение препаратом следует отменить без повторного возобновления.

Дети

Фармакокинетика лапатиниба у данной категории пациентов не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

С целью исследования влияния лапатиниба на эмбриональное и фетальное развитие беременные самки крыс и кроликов получали лапатиниб внутрь в дозах 30, 60 и 120 мг/кг/сут в период органогенеза. Тератогенные эффекты выявлены не были. Однако у крыс при получении препарата в дозе, токсичной для материнского организма (120 мг/кг/сут, что примерно в 6,45 раза превышает ожидаемое клиническое воздействие у человека, исходя из AUC после приема 1250 мг лапатиниба и капецитабина), отмечалось развитие незначительных аномалий (левостороннее расположение пупочной артерии, шейное ребро, преждевременная оссификация).

В ходе исследований влияния на пре- и постнатальное развитие у крыс животные получали препарат внутрь в дозах 20, 60 и 120 мг/кг/сут в период между родами и отлучения детеныша от матери. Применение лапатиниба в дозе 60 и 120 мг/кг/сут (что примерно в 3,3 и 6,4 раза превышает ожидаемое клиническое воздействие у человека, исходя из AUC после приема 1250 мг лапатиниба и капецитабина) приводил к снижению постнатальной выживаемости потомков первого поколения. Максимальная доза препарата, не вызывавшая негативных эффектов, в данном исследовании составила 20 мг/кг/сут (примерно соответствует ожидаемому клиническому воздействию у человека исходя из AUC).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К30

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид

Краситель железа оксид красный (Е172)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Макрогол-400

Полисорбат-80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 140 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности с устройством против вскрытия детьми. Флакон укупорен завинчивающейся крышкой и снабжен термосвариваемой мембраной из бумаги и алюминиевой фольги, полиэстера и полиэтилена или из бумаги и алюминиевой фольги, сополимера этилена и винилацетата, ламинированного полистиролом и полиэтиленом низкой плотности. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2023 № 16639
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Адрес: 0051, г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +374 115 190 70

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000688)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 12.04.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тайверб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/