



Опыт применения дурвалумаба при нерезектабельном немелкоклеточном раке легкого третьей стадии: окончательные результаты

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук, А.М. Новопашин, Г.Н. Тепикина

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

Для цитирования: Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Юкальчук Т.Н. и др. Опыт применения дурвалумаба при нерезектабельном немелкоклеточном раке легкого третьей стадии: окончательные результаты // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-12-16

Цель – изучить эффективность и безопасность дурвалумаба у пациентов с нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого третьей стадии после химиолучевого лечения.

Материал и методы. В исследовании приняли участие семь больных немелкоклеточным раком легкого, у которых не отмечалось прогрессирования заболевания по окончании химиолучевой терапии. Дурвалумаб назначали в дозе 10 мг/кг внутривенно один раз в две недели. Применение препарата в данном режиме продолжалось до прогрессирования процесса, или до тех пор, пока пациент получал клиническую пользу, или до появления непереносимой токсичности.

Результаты. Двое из семи пациентов получали терапию до прогрессирования заболевания в течение трех месяцев, двое – в течение шести месяцев, один – в течение девяти месяцев, один – в течение 13 месяцев и еще один – в течение 19 месяцев.

Тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений не зафиксировано. Наблюдавшиеся гематологические и негематологические нежелательные реакции первой и второй степени не привели к отмене препарата.

Заключение. Монотерапия дурвалумабом характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем токсичности и потенциально ассоциируется с высокой общей выживаемостью больных.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, третья стадия, химиолучевая терапия, иммунотерапия, дурвалумаб

Введение

Рак легкого является одним из самых распространенных видов рака. Кроме того, он занимает лидирующие позиции в структуре смертности онкологических больных.

В Иркутской области в 2019 г. диагноз «немелкоклеточный рак легко-

го» (НМРЛ) поставлен 1152 пациентам, из них 893 (77,5%) мужчин и 259 (22,5%) женщин. Всего на диспансерном учете состояло 2807 человек, сняты с учета в связи со смертью – 702 [1]. Данные по стадиям впервые выявленного НМРЛ представлены на рис. 1.

Приблизительно у 30% при постановке диагноза обнаружена местнораспространенная нерезектабельная стадия [1]. Пациентам с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ и хорошим соматическим статусом показана одновременная химиолучевая те-



рапия (ХЛТ) на основе препаратов платины. После проведения таковой медиана выживаемости без прогрессирувания не превышает 13 месяцев [2]. До окончания пятилетнего периода наблюдения доживают не более 15% [2]. В отсутствие заметных достижений в области лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ [3–7] назрела необходимость в разработке новых терапевтических подходов для повышения выживаемости больных после одновременной ХЛТ.

Необходимо отметить, что современные стандарты по ведению пациентов после ХЛТ предполагают только динамическое наблюдение с целью выявления признаков рецидива или метастазирования [8, 9]. Так, согласно рекомендациям экспертов Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO), по завершении лечения местнораспространенного НМРЛ последующее наблюдение должно включать [8, 9]:

- изучение анамнеза и физикальное обследование каждые шесть месяцев в течение первых двух лет, затем ежегодно;
- проведение компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием не реже одного раза в год;
- при возможности назначения противоопухолевой терапии проведение повторной компьютерной томографии каждые полгода в течение трех лет;
- консультирование о модификации образа жизни (отказ от курения) и фармакотерапии.

На сегодняшний день ни в одном исследовании по оценке консолидирующих курсов химиотерапии после ХЛТ положительных результатов не получено [3–7]. Именно поэтому эксперты ESMO не рекомендуют назначать консолидирующую химиотерапию после ХЛТ по радикальной программе. Они также ссылаются на отсутствие убедительных доказательств о какой-либо дополнительной пользе такого лечения для пациентов с местнораспространенным НМРЛ [9].

Первым рандомизированным исследованием фазы III ингибитора иммунных контрольных точек у больных местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ III стадии без прогрессирувания после одновременной ХЛТ на основе платиносодержащих препаратов стало исследование PACIFIC [10, 11]. В нем сравнивали эффективность и безопасность антитела к PD-L1 дурвалумаба в дозе 10 мг/кг один раз в две недели и плацебо. Пациентов включали в исследование через 1–42 дня по окончании одновременной ХЛТ при условии, что проведено не менее двух циклов химиотерапии на основе препаратов платины.

Дурвалумаб продемонстрировал статистически и клинически значимые преимущества перед плацебо как в отношении выживаемости без прогрессирувания, так и в отношении общей выживаемости. Медиана выживаемости без прогрессирувания по независимой заслепленной центральной оценке составила 17,2 месяца в группе дурвалумаба и 5,6 месяца в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,51; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,63). Таким образом, разница в медианах выживаемости без прогрессирувания составила около года. Увеличение выживаемости без прогрессирувания наблюдалось во всех predetermined подгруппах пациентов, получавших дурвалумаб.

Результаты трехлетней общей выживаемости были представлены на конгрессе Американского общества клинической онкологии в 2019 г. [11]. Так, медиана общей выживаемости в группе дурвалумаба не была достигнута. В группе плацебо она составила 29,1 месяца. Стратифицированный ОР смерти – 0,69 (95% ДИ 0,55–0,86). Дурвалумаб значительно превосходил плацебо по частоте ответа – 30,0 и 17,8% соответственно. Кроме того, медиана длительности ответа в группе дурвалумаба не была достигнута. В группе плацебо таковая составила 18,4 месяца [10].

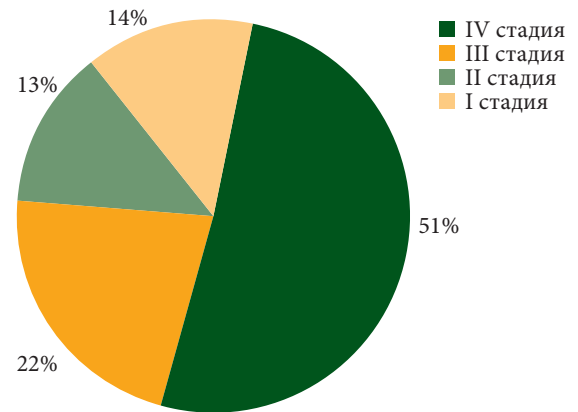


Рис. 1. Структура впервые выявленного НМРЛ в зависимости от стадии

Частота выявления новых очагов, включая метастазы в головном мозге, у получавших дурвалумаб оказалась ниже, чем у применявших плацебо [10].

Результаты исследования PACIFIC коренным образом изменили подход к тактике ведения пациентов после ХЛТ, что нашло отражение в клинических рекомендациях Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США [12]. В них предусмотрено, что терапия дурвалумабом показана после радикального курса одновременной ХЛТ у пациентов со всеми подстадиями III стадии нерезектабельного НМРЛ в качестве единственной лечебной опции. По данному показанию дурвалумаб зарегистрирован в России в июле 2019 г. [13].

Цель исследования

В исследовании предполагалось оценить эффективность и безопасность дурвалумаба у пациентов с нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии после химиолучевого лечения.

Материал и методы

Набор пациентов в рамках персонализированной программы использования незарегистрированного лекарственного препарата дурвалумаб (MEDI 4736) для терапии больных местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ по окончании химиолу-



Исходная характеристика пациентов

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Возраст, лет:	
■ 0–29	1 (14)
■ 30–64	5 (72)
■ 65 и более	1 (14)
Пол:	
■ муж.	5 (72)
■ жен.	2 (28)
Статус ECOG:	
■ 0	0 (0)
■ 1	7 (100)
■ 2	0 (0)
Курение:	
■ да	4 (57)
■ нет	3 (43)
Стадия НМРЛ:	
■ IIIa	0 (0)
■ IIIb	7 (100)
Время после лучевой терапии, дни:	
■ менее 14	2 (28)
■ более 14	5 (72)
Плоскоклеточный рак:	
■ G1	0 (0)
■ G2	5 (72)
■ G3	2 (28)
■ G4	0 (0)
Выполнение ХЛТ:	
■ последовательно	7 (100)
■ одновременно	0 (0)
Ответ на ХЛТ:	
■ полная регрессия	0 (0)
■ частичная регрессия	7 (100)
■ стабилизация процесса	0 (0)
PD-L1-статус:	
■ более 25%	0 (0)
■ менее 25%	2 (28)
■ не определяется	5 (72)
Мутация в гене EGFR:	
■ положительная	0 (0)
■ отрицательная	7 (100)
■ не определяется	0 (0)

чевой терапии проводился на базе областного онкологического диспансера г. Иркутска с октября 2018 г.

Основные критерии включения в исследование:

- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ гистологически или цитологически подтвержденный местнораспространенный нерезектабельный НМРЛ III стадии (в соответствии с версией 7 IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology);

✓ законченная платиносодержащая химиотерапия, проводимая одновременно или последовательно с лучевой терапией, без признаков прогрессирования заболевания;

✓ проведение режимов химиотерапии в соответствии со стандартами, в рамках химиолучевого лечения суммарная доза лучевой терапии 60 Гр ± 10% (54–66 Гр);

✓ начало лечения дурвалумабом менее чем через три месяца по окончании лучевой терапии.

В исследование не включали пациентов со смешанной гистологией рака легкого (мелкоклеточный и немелкоклеточный), ранее получавших любые антитела к PD/PD-L1, включая дурвалумаб, с активными или ранее документально подтвержденными аутоиммунными заболеваниями, тяжелой сопутствующей патологией.

Все участники исследования подписали информированное согласие на участие.

План лечения каждого пациента сформирован на общем мультидисциплинарном консилиуме диспансера и одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Все пациенты после ХЛТ получали дурвалумаб в дозе 10 мг/кг один раз в две недели до прогрессирования заболевания, или до тех пор, пока отмечалась клиническая польза от данного вида лечения, или до появления непереносимой токсичности.

Оценка объективного ответа проводилась на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием согласно критериям RECIST v.1.1.

Анализ токсичности выполнен с помощью критериев CTC AE v.4. Определяли также выживаемость без прогрессирования (время с момента регистрации до документального подтверждения прогрессирования) и общую выживаемость (время с момента регистрации до даты смерти от любой причины). Функцию выживаемости оценивали методом Каплана – Майера.

Результаты

Всего в исследование было включено семь пациентов. Их исходные характеристики представлены в таблице [14].

Из семи больных двое получали терапию дурвалумабом до прогрессирования заболевания в течение трех месяцев, двое – в течение шести, один – в течение девяти месяцев, один – в течение 13, один пациент – в течение 19 месяцев.

Тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений не зафиксировано. Наблюдавшиеся гематологические и негематологические нежелательные реакции 1-й и 2-й степени не привели к отмене препарата.

В качестве примера рассмотрим клинический случай.

Пациент М., 1966 года рождения. При прохождении профилактического осмотра на рентгенограмме органов грудной клетки обнаружена опухоль в средостении.

При дообследовании в апреле 2018 г., по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, выявлена медиастинальная форма рака правого легкого. Пациент направлен в областную онкологический диспансер. Согласно данным фибробронхоскопии, рак правого главного бронха с ростом на карину.

Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак G3.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга и МСКТ органов брюшной полости и малого таза метастазы не выявлены. Состояние по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) соответствовало нулю.

EGFR отрицательный.

Диагноз: рак правого легкого T4N3M0 IIIb стадии 2-й клинической группы.

В апреле 2018 г. начата химиотерапия доцетакселом 75 мг/м² и цисплатином 75 мг/м². Проведено четыре курса полихимиотерапии. Дата окончания – 19 июня 2018 г.

Через четыре месяца в ходе контрольного обследования выявлено умеренное уменьшение метастатических лимфоузлов в средостении (стабилизация по RECIST 1.1).



Проведена лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 60 Гр. Завершена 17 августа 2018 г. в Южной Корее.

После контрольной МСКТ в сентябре 2018 г. зафиксирована стабилизация процесса, прогрессирование отсутствовало.

Пациент включен в персонализированную программу использования незарегистрированного препарата дурвалумаб, который был назначен в качестве консолидирующей терапии по жизненным показаниям.

С октября 2018 г. начата иммунотерапия дурвалумабом в дозе 10 мг/кг внутривенно один раз в две недели. Контрольное обследование проводилось каждые три месяца.

В апреле 2019 г., после шести месяцев терапии, рентгенологически подтверждена стабилизация процесса (рис. 2).

На контрольном обследовании в апреле 2020 г., согласно данным компьютерной томографии, при оценке опухоли по критериям RECIST 1.1 стабилизация процесса сохранялась. Масса тела стабильная, состояние по шкале ECOG – 1. Пациент вел активный образ жизни, продолжал работать.

За время терапии дурвалумабом нежелательных явлений не зарегистрировано.

В мае 2020 г. пациент погиб от травм в результате дорожно-транспортного происшествия. Патологоанатомическое заключение свидетельствовало об отсутствии прогрессирования злокачественной опухоли.

Обсуждение результатов

Существенный прогресс в терапии пациентов с местнораспространенным НМРЛ впервые был отмечен в исследовании PACIFIC. Установлено, что применение дурвалумаба по окончании ХЛТ может качественно изменить прогноз у данной категории больных. Речь, в частности, идет об увеличении продолжительности жизни. В России для эффективного использования дурвалумаба в условиях реальной клинической практики необходимо пересмотреть ряд устоявшихся подходов. Так, в настоящее время в России ХЛТ при НМРЛ проводится не так

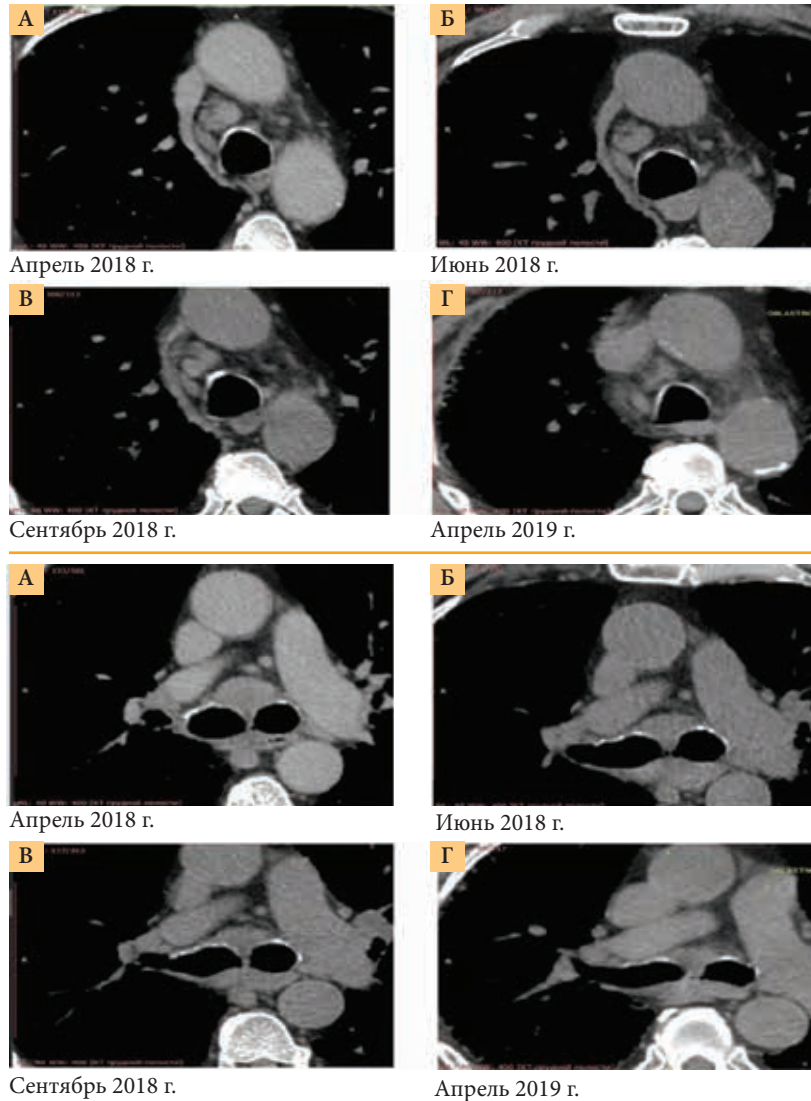


Рис. 2. Динамика изменения размеров пораженных лимфоузлов средостения на фоне терапии (А – исходно, Б – по окончании четырех курсов химиотерапии, В – по окончании лучевой терапии, Г – через шесть месяцев терапии дурвалумабом)

часто. Некоторые пациенты получают ХЛТ в последовательном режиме (например, пациенты с ECOG 1 и 2). Эффект ХЛТ оценивается через один – три месяца после ее завершения, в то время как наиболее эффективным является максимально раннее начало применения дурвалумаба. Согласно результатам нашего исследования, большинство пациентов получали последовательную ХЛТ и начинали вводить дурвалумаб более чем через две недели от последней дозы лучевой терапии (в приведенном клиническом случае спустя два месяца), что могло

повлиять на результаты лечения. В дальнейшем представляется важным оценить долгосрочные результаты применения данного препарата в условиях реальной практики.

Заключение

Монотерапия дурвалумабом характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем токсичности и потенциально ассоциируется с высокой общей выживаемостью пациентов с нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии после химиолучевого лечения [14]. ☺



Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020.
2. O'Rourke N., Figuls M.R.I., Bernadó N.F., Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 6. ID CD002140.
3. Senan S., Brade A., Wang L.-H. et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 4. № 9. P. 953–962.
4. Vokes E.E., Herndon J.E., Kelley M.J. et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 13. P. 1698–1704.
5. Lilenbaum R., Samuels M., Wang X. et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor-risk stage III non-small-cell lung cancer: results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG) // J. Thorac. Oncol. 2015. Vol. 10. № 1. P. 143–147.
6. Ahn J.S., Ahn Y.C., Kim J.-H. et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04 // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 24. P. 2660–2666.
7. Hanna N., Neubauer M., Yiannoutsos C. et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 35. P. 5755–5760.
8. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. М., 2017.
9. <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines>.
10. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 24. P. 2342–2350.
11. Gray J.E., Villegas A.E., Daniel D.B. et al. Three-year overall survival update from the PACIFIC trial // https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8526.
12. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-180719 от 18.07.2019.
14. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Дворниченко В.В., Новопашин А.М. Опыт применения дурвалумаба при III нерезектабельной стадии немелкоклеточного рака легкого в Иркутской области // Медицинский алфавит. 2019. Т. 3. № 28. С. 5–8.

Experience in Durvalumab Use in Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer of the Third Stage: the Final Results

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, A.M. Novopashin, G.N. Tepikina

Irkutsk Regional Oncological Dispensary

Contact person: Denis Yu. Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

Objective: to study the efficacy and safety of durvalumab in patients with unresectable non-small cell lung cancer of the third stage after chemoradiotherapy.

Material and methods. The study involved seven individuals with non-small cell lung cancer who did not show progression of the disease at the end of chemoradiotherapy. Durvalumab was administered at a dose of 10 mg/kg intravenously once every two weeks. The use of the drug in this mode continued until the progression of the process, or until the patient received clinical benefit, or until the appearance of intolerable toxicity.

Results. Two of seven patients received treatment before progression for three months, two – for six months, one – for nine months, one – for 13 months, and another – for 19 months.

No severe immune-mediated adverse events were recorded. The observed hematological and non-hematological adverse reactions of the first and second degree did not lead to the withdrawal of the drug.

Conclusion. Durvalumab monotherapy is highly effective, has an acceptable toxicity profile, and is potentially associated with a high overall survival rate in these patients.

Key words: non-small cell lung cancer, third stage, chemoradiotherapy, immunotherapy, durvalumab

СИНЕРГИЗМ В СТРЕМЛЕНИИ ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ

Назначение препарата ТАЙВЕРБ® позволяет объединить усилия: отсрочить опосредованное HER2-прогрессирование заболевания, воздействуя непосредственно внутри клетки.

Tyverb®
lapatinib

ТАЙВЕРБ® показан для лечения взрослых больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 (Erb2)^{1,2}

- ✓ В комбинации с капецитабином - у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшейся по поводу местнораспространенного или метастатического рака.
- ✓ В комбинации с ингибитором ароматазы - у пациентов в постменопаузе с метастатическим гормонозависимым раком молочной железы.
- ✓ В комбинации с трастузумабом - у пациентов с отсутствием эспрессии гормональных рецепторов, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапией, назначавшейся по поводу метастатического рака.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАЙВЕРБ® Регистрационный номер: ЛСР-000782/08

Лапатиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте инструкцию по применению.

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 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): 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. **Способ применения и дозы:** Лапатиниб в комбинации с капецитабином: 1250 мг 1 р/д в сочетании с капецитабином 2000 мг/м²/день в 2 приема (каждые 12 часов) ежедневно с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла терапии. Лапатиниб в комбинации с трастузумабом: 1000 мг 1 р/д, в сочетании с трастузумабом 4 мг/кг, в виде внутривенной нагрузочной дозы, затем 2 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю. Лапатиниб в комбинации с ингибитором ароматазы: 1500 мг 1 р/д, летрозол 2,5 мг 1 р/д. В случае возникновения нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или отмена лечения. **Особые группы пациентов:** Дети: Нет данных. Пожилые (>65 лет): Недостаточно данных о применении лапатиниба у пациентов старше 65 лет. В целом различий по безопасности или эффективности в зависимости от возраста не наблюдалось. Нарушение функции почек: Маловероятно, что будет требоваться коррекция режима дозирования. Тяжелое нарушение функции печени: Применять с осторожностью и/или в сниженной дозе. Противопоказания: Повышенная чувствительность к лапатинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (отсутствие опыта применения). **Специальные указания и меры предосторожности:** Кардиотоксичность: В случае риска снижения функции левого желудочка следует применять с осторожностью. Исходная оценка ФВЛЖ и мониторинг в ходе лечения. ФВЛЖ должен быть в пределах нормальных значений, установленных данным учреждением, до начала лечения. Применять с осторожностью у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QTc. Интерстициальная болезнь легких и пневмонит: Мониторинг симптомов, указывающих на интерстициальное заболевание легких/пневмонит. Гепатотоксичность: Мониторинг показателей функции печени до начала лечения, а также по клиническим показаниям. Тяжелые нежелательные реакции при применении лапатиниба в комбинации с: Капецитабином: Очень частые (≥10%): диспепсия, сухость кожи, стоматит, запор, боль в животе, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, воспаление слизистой оболочки полости рта, боль в конечностях, боль в спине, бессонница. Частые (1 - 10%): головная боль. Летрозолом: Очень частые (≥10%): носовое кровотечение, alopecia, сухость кожи. Нежелательные реакции из спонтанных сообщений (частота неизвестна): Желудочковая аритмия/желудочковая тахикардия типа «пируэт», Удлинение интервала QT по данным электрокардиографии (ЭКГ). Тяжелые нежелательные явления со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Взаимодействие: Требуется осторожность при комбинации с ингибиторами и индукторами CYP3A4 (кетоназолом, итраконазолом или грейпфрутовым соком; рифампицином, карбамазепином или фенитоином). У пациентов, ранее получавших ингибитор протонной помпы (эзомепразол). Вступает в конкурентное взаимодействие с препаратами для приема внутрь, имеющими узкое терапевтическое окно, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C8 Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы, С паклитакселом. С иринотеканом. С доцетакселом, что увеличивает частоту развития доцетаксель-индуцированной нейтропении. Нельзя исключить, что лапатиниб повлияет на фармакокинетику субстратов белка резистентности рака молочной железы (например, топотекана) и OATP1B1 (например, розувастатина). Взаимодействие с пищей, принимать по меньшей мере за час до или через час после еды. Избегать применения с грейпфрутовым соком

1. Piccart M. Circumventing de novo and acquired resistance to trastuzumab: new hope for the care of ErbB2-positive breast cancer. Clin Breast Cancer. 2008; 8(Suppl 3): S100-S113. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата ТАЙВЕРБ®. Регистрационный номер: ЛСР-000782/08.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

NOVARTIS

ООО "Новартис Фарма"
125315, Россия, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
Тел: +7 495 660 7509; Факс: +7 495 660 7510
119786/ТВУ/А4/11.20/1.1.

Фармстандарт

АО "Фармстандарт"
141700, Россия, МО, г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5Б
Тел: +7 495 970 0030; Факс: +7 495 970 0032