NOVARTIS

## 1. اسم المنتج الدَّوائي

# تايكرب 250 مجم أقراص مغلَّفة.

## 2. التَّركيب النوعي والكمي

يحتوي كل قرص مُغلَّف على ديتوسيلات اللاباتينيب أحادي الهيدرات، بما يُعادل 250 مجم لاباتينيب.
للقائمة الكاملة للسواغات، انظر قسم 6.1.

## 3. الشَّكل الصيدلاني

أقراص مغلفة (أقراص).

أقراص مُغلَّفة ذات لون أصفر، بيضاوية الشَّكل، ثنائية التحدُّب محفور على أحد جانبيها "GS XJG".

## 4. الخواص السريرية

### 4.1 دواعي الاستعمال العلاجية

يُوصف عقار تايكرب لعلاج المرضى البالغين المصابين بسرطان الثَّدي ممن تفرط الأورام لديهم في تخليق مستقبل عامل نمو البشرة البشري - 2 "ErbB2".

- يستعمل بمصاحبة عقار كابيسيتابين؛ لعلاج المرضى المصابين بمرض متقدم أو نقيلي ممن تقدمت الحالة لديهم بعد تلقي علاج سابق، والذي يجب أن يكون قد تضمن الأنثراسيكلينات والتاكسانات، والعلاج باستعمال عقار تراستوزوماب في إطار علاج المرض النقيلي (انظر قسم: 5.1).
- يُستعمل بمصاحبة عقار تراستوزوماب لعلاج المرضى المصابين بمرض نقيلي سلبي لمستقبلات الهرمون والذي تقدم بعد استعمال علاج سابق (علاجات سابقة) بعقار تراستوزوماب بمصاحبة العلاج الكيميائي (انظر قسم: 5.1).
- يستعمل بمصاحبة مثبط إنزيم الأروماتيز للسيدات بعد سن انقطاع الطَّمث المصابات بمرض نقيلي إيجابي لمستقبلات الهرمون، ممن لا يتلقين حاليًّا أي علاج كيميائي.

### 4.2 الجرعات وطريقة التَّناوُل

لا يجب بدء العلاج بعقار تايكرب إلَّا من قِبَل طبيب ذي خبرة في إعطاء المنتجات الدَّوائية المضادة للسرطان.
تُعرَّف الأورام التي تفرط في تخليق مستقبل عامل نمو البشرة البشري - 2 "ErbB2" بأنها إما +3 من حيث نتيجة اختبار كيمياء الهستولوجية المناعية، أو +2 من حيث نتيجة اختبار كيمياء الهستولوجية المناعية مع تضخيم جيني، أو ذات تضخيم جيني فقط. يجب تحديد حالة مستقبل عامل نمو البشرة البشري - 2 باستخدام طرق دقيقة ومثبتة.

**الجرعات**

**الجرعة عند العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار كابيسيتابين**

تبلغ الجرعة الموصى بها من عقار تايكرب 1250 مجم (أي خمسة أقراص) مرة واحدة يوميًّا بشكل مستمر.
تبلغ الجرعة الموصى بها من عقار كابيسيتابين 2000 مجم/ متر مربع/ يوم تُؤخذ على جرعتين كل 12 ساعة في الأيام من 1-14 في دورة علاج تمتد لـ 21 يومًا (انظر قسم: 5.1). يجب تناوُل عقار كابيسيتابين مع الطعام أو خلال 30 دقيقة بعد الأكل. يُرجى الرجوع إلى المعلومات الوصفية الكاملة لعقار كابيسيتابين.

**الجرعة عند العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار تراستوزوماب**

تبلغ الجرعة الموصى بها من عقار تايكرب 1000 مجم (أي أربعة أقراص) مرة واحدة يوميًّا بشكل مستمر.
تبلغ الجرعة الموصى بها من عقار تراستوزوماب 4 مجم/ كجم تعطى على هيئة جرعة تحميل في الوريد، متبوعة بـ 2 مجم/ كجم تُعطى في الوريد أسبوعيًّا (انظر قسم: 5.1). يُرجى الرجوع إلى المعلومات الوصفية الكاملة لعقار تراستوزوماب.

**الجرعة عند العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة مثبط إنزيم الأَروماتيز**

تبلغ الجرعة الموصى بها من عقار تايكرب 1500 مجم (أي ستة أقراص) مرة واحدة يوميًّا بشكل مستمر.
يُرجى الرّجوع إلى المعلومات الوصفية الكاملة لمثبط إنزيم الأَروماتيز الذي يتم تناوُله بالتَّزامن؛ لمعرفة التَّفاصيل الخاصة بالجرعة.

**تأجيل الجرعة وخفضها**

الأحداث القلبية

يجب إيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا لدى المرضى الذين يعانون من أعراض مقترنة بانخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر من الدَّرجة الثَّالثة أو أعلى حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام، أو في حالة انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر دون الحد الأدنى للقيم الطبيعية في المعاهد (انظر قسم: 4.4). يمكن استئناف العلاج بعقار تايكرب بجرعة مخفضة (750 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة عقار تراستوزوماب، أو 1000 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة عقار كابيسيتابين أو 1250 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة مثبط إنزيم الأَروماتيز) بعد أسبوعين بحد أدنى أو إذا عاد الكسر القذفي للبطين الأيسر إلى مستواه الطبيعي ولم يكن المريض يعاني من أعراض.

مرض الرئة الخلالي/ التهاب الرئة

يجب إيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا في المرضى ممن يعانون من أعراض رئوية من الدرجة الثَّالثة أو أعلى حسب معايير الاصطلاحات الشائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام (انظر قسم: 4.4).

الإسْهال

يجب إيقاف تناول جرعة عقار تايكرب مؤقتًا في المرضى الذين يعانون من إسهال من الدرجة الثَّالثة حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام، أو الدرجة الأولى أو الثَّانية مصحوب بمضاعفات (تشنجات متوسطة إلى شديدة بالبطن، غثيان، أو قيء أعلى من الدرجة الثانية أو يعادلها حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام، انخفاض حالة الأداء، حمّى، تعفن الدَّم، قلة خلايا العدلات، نزيف واضح أو جفاف) (انظر القسمين: 4.4 و4.8). يمكن استئناف العلاج مرة أخرى بعقار تايكرب بجرعة أقل (يتم خفضها من 1000 مجم/ يوم إلى 750 مجم/ يوم، أو من 1250 مجم/ يوم إلى 1000 مجم/ يوم، أو من 1500 مجم/ يوم إلى 1250 مجم/ يوم) بعد زوال الإسْهال وعودته إلى الدرجة الأولى أو أقل. يجب إيقاف تناول جرعة عقار تايكرب نهائيًّا في المرضى المصابين بإسهال من الدرجة الرَّابعة حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام.

السميات الأخرى

قد يُؤخذ في الاعتبار إيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا أو إيقافه مؤقتًا عندما يصاب المريض بتسمم من الدَّرجة الثَّانية أو أعلى حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام. يمكن استئناف العلاج عندما تتحسن السُّمية إلى الدرجة الأولى أو أقل، بجرعة تبلغ 1000 مجم/ يوم عند الإعطاء بمصاحبة عقار تراستوزوماب، أو 1250 مجم/ يوم عند الإعطاء بمصاحبة عقار كابيسيتابين أو 1500 مجم/ يوم عند الإعطاء بمصاحبة مثبط إنزيم الأروماتيز. في حالة تكرار السمية، يجب استئناف العلاج بعقار تايكرب بجرعة أقل (750 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة عقار تراستوزوماب، أو 1000 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة عقار كابيسيتابين أو 1250 مجم/ يوم عند إعطائه بمصاحبة مثبط إنزيم الأروماتيز).

قصور وظائف الكُلى

لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى المصابين بقصور كلوي خفيف إلى معتدل. يُوصى بتوخي الحذر في المرضى المصابين بقصور كلوي شديد حيث إنَّه لا توجد خبرة بشأن استخدام عقار تايكرب في هذه الشَّريحة من المرضى (انظر قسم: 5.2).

قصور وظائف الكبد

يجب إيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا إذا كانت التغيُّرات في وظائف الكبد شديدة مع تجنب علاج المرضى مرة أخرى (انظر قسم: 4.4).
يجب توخي الحذر عند إعطاء عقار تايكرب لمرضى يعانون من قصور متوسط إلى شديد في وظائف الكبد وذلك بسبب التَّعرض الزَّائد للمنتج الدَّوائي. لا تتوفر بيانات كافية بشأن المرضى المصابين بقصور في وظائف الكبد؛ لإعطاء توصية بشأن تعديل الجرعة (انظر قسم: 5.2).

**المرضى من كبار السن**

هناك بيانات محدودة بشأن استخدام عقار تايكرب/ عقار كابيسيتابين وعقار تايكرب/ عقار تراستوزوماب في المرضى بعمر 65 عامًا فأكبر.
في الدراسة السريرية من المرحلة الثَّالثة على عقار تايكرب بمصاحبة عقار ليتروزول، كانت نسبة المرضى بعمر 65 سنة فأكبر 44٪ من إجمالي عدد المرضى المصابين بسرطان ثدي نقيلي إيجابي لمستقبلات الهرمون (عدد المرضى في الشريحة التي هناك نية لعلاجها = 642). لم تُلاحظ اختلافات عامَّة في أمان وفعَّالية العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار ليتروزول بين هؤلاء المرضى والمرضى الأصغر من 65 عامًا.

**شريحة المرضى من الأطفال**

لم يتم التَّثبت بعد من أمان وفعَّالية عقار تايكرب في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا. لا توجد بيانات متاحة.

**طريقة التَّناوُل**

ينبغي عدم تقسيم الجرعة اليومية من عقار تايكرب. يجب تناوُل عقار تايكرب إمَّا قبل تناوُل الطعام بساعة واحدة على الأقل أو بعده بساعة واحدة على الأقل. لتقليل التَّباين بين المرضى كل على حدة إلى أدنى حد، يجب أن يكون الوقت بين تناوُل عقار تايكرب وتناوُل الطعام ثابتًا، كأن يتم على سبيل المثال تناوُل العقار قبل الوجبة بساعة واحدة دائمًا (لمعلومات بشأن الامتصاص، انظر القسمين: 4.5 و5.2).
يجب عدم تعويض الجرعات التي تم إغفالها مع ضرورة استئناف الجرعة اليومية التَّالية المقررة (انظر قسم: 4.9).
يُرجى الرّجوع إلى المعلومات الوصفية الكاملة للمنتج الدَّوائي الذي يتم تناوُله بشكل متزامن؛ لمعرفة التَّفاصيل ذات الصِّلة الخاصَّة بالجرعة بما في ذلك أي خفض للجرعة وموانع الاستعمال ومعلومات الأمان.

### 4.3 موانع الاستعمال

فرط الحساسية تجاه المادة الفعّالة أو تجاه أيٍّ من السواغات (المواد غير الفعّالة) المدرجة بالقسم 6.1.

### 4.4 تحذيرات واحتياطات خاصَّة للاستخدام

أظهرت البيانات أنَّ العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة العلاج الكيميائي أقل فعَّالية من العلاج بعقار تراستوزوماب بمصاحبة العلاج الكيميائي.

**السمية القلبية**

كان العلاج بلاباتينيب مصحوبًا ببلاغات عن حدوث حالات انخفاض في الكسر القذفي للبطين الأيسر (انظر قسم: 4.8). لم يخضع لاباتينيب للتَّقييم في المرضى المصابين بفشل القلب المصحوب بأعراض. يجب توخي الحذر عند إعطاء عقار تايكرب لمرضى يعانون من حالات مرضية قد تضعف عمل البطين الأيسر (بما في ذلك الإعطاء بمصاحبة منتجات دوائية يحتمل أن تكون سامة للقلب). يجب إجراء تقييم لوظائف القلب، بما في ذلك تحديد الكسر القذفي للبطين الأيسر، لجميع المرضى قبل بدء العلاج بعقار تايكرب؛ للتَّأكد من أنَّ الكسر القذفي للبطين الأيسر لدى المريض عند البدء ضمن حدود القيم الطبيعية للمؤسسات. يجب الاستمرار في تقييم الكسر القذفي للبطين الأيسر أثناء العلاج بعقار تايكرب؛ للتَّأكد من عدم انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر إلى مستوى غير مقبول (انظر قسم: 4.2). في بعض الحالات، ربما يكون انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر شديدًا ويسبب فشلًا (هبوطًا) قلبيًّا. تم الإبلاغ عن حدوث حالات وفاة، ولم يكن سبب حدوث الوفاة مؤكدًا. في دراسات برنامج التَّطوير السريري الخاصَّة بلاباتينيب، تم رصد أحداث قلبية من بينها انخفاضات في الكسر القذفي للبطين الأيسر لدى ما يقرب من 1٪ من المرضى. لُوحظ حدوث انخفاضات في الكسر القذفي للبطين الأيسر مصحوبة بأعراض لدى ما يقرب من 0.3٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب. مع ذلك، عندما تم إعطاء لاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب في إطار علاج المرض النقيلي، كان معدل حدوث الأحداث القلبية متضمنًا حالات انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر أعلى (7٪) مقابل مجموعة العلاج بلاباتينيب بمفرده (2٪) في التجربة المحورية. كانت الأحداث القلبية التي لُوحظت في هذه الدراسة متشابهة من حيث طبيعتها ودرجة شدتها لتلك الأحداث التي لُوحظت من قبل عند العلاج بلاباتينيب.
اتضح أنَّ هناك زيادة معتمدة على التركيز في فترة "QTc" في دراسة تبادلية مخصصة مضبطة بعقار مموه على مشاركين مصابين بأورام صلبة متقدمة.
يجب توخي الحذر عند إعطاء عقار تايكرب لمرضى يعانون من حالات قد تُؤدي إلى إطالة فترة "QTc" (بما في ذلك نقص البوتاسيوم بالدَّم، أو نقص الماغنسيوم بالدَّم، أو متلازمة إطالة فترة "QT" الخلقية)، أو الإعطاء بمصاحبة منتج دوائي آخر معروف أنَّه يسبب إطالة فترة "QT"، أو حالات تقتضي زيادة التَّعرض للاباتينيب، مثل الإعطاء المتزامن لمثبطات إنزيمات السيتوكروم بي "CYP3A4" القوية. يجب تصحيح نقص البوتاسيوم بالدَّم أو نقص الماغنسيوم بالدَّم قبل العلاج بالعقار. يجب إجراء رسم القلب الكهربائي مع قياس فترة "QT" قبل بدء العلاج بعقار تايكرب وبعد العلاج بأسبوع إلى أسبوعين. إذا وجدت دواعي استعمال سريرية، على سبيل المثال: بعد بدء تلقي علاج متزامن قد يُؤثر على فترة "QT" أو ربما يتداخل مع لاباتينيب، يجب أيضًا النَّظر في إجراء قياس رسم القلب الكهربائي.

**مرض الرئة الخلالي والتهاب الرئة**

كان العلاج بلاباتينيب مصحوبًا ببلاغات عن حدوث حالات سمية رئوية تشمل: مرض الرئة الخلالي والتهاب الرئة (انظر قسم: 4.8). يجب مراقبة المرضى تحسبًا لظهور أعراض للسُّمية الرئوية (ضيق التَّنفس، سُعال، حمى) مع ضرورة إيقاف العلاج نهائيًّا للمرضى الذين يعانون من أعراض من الدرجة الثَّالثة أو أعلى حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام. قد تكون السُّمية الرئوية شديدة وقد تُؤدي إلى فشل الجهاز التَّنفسي. تم الإبلاغ عن حدوث حالات وفاة، ولم يكن سبب حدوث الوفاة مؤكدًا.

**السمية الكبدية**

حدث تسمم للكبد مع استخدام عقار تايكرب وقد يُؤدي في حالات نادرة إلى الوفاة. قد يحدث تسمم الكبد بعد بدء العلاج بأيام إلى عدة أشهر. يجب إخبار المرضى عند بدء العلاج باحتمالية حدوث تسمم الكبد. يجب مراقبة وظائف الكبد (الناقلات الأمينية والبيليروبين والفوُسْفاتيز القَلَوِي) قبل بدء العلاج، ثم كل شهر بعد ذلك، أو بحسب الدَّواعي السريريَّة. يجب إيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا إذا كانت التَّغيرات في وظائف الكبد شديدة وتستوجب تجنب علاج المرضى مرة أخرى. يُعد المرضى الحاملون لأليلات مُستضد الكريات البيضاء البشرية HLA DQA1*02:01 وDRB1*07:01 معرضين لخطر متزايد للإصابة بتسمم الكبد النَّاجم عن العلاج بعقار تايكرب. في تجربة سريرية كبيرة وعشوائية التَّوزيع على استخدام عقار تايكرب كعلاج أحادي (العدد = 1194)، كان معدّل التكرار التراكمي لإصابة الكبد الشديدة (ناقِلَة الأمين الألانينية > 5 مرات الحد الأقصى للقيم الطبيعية، الدرجة الثَّالثة حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام) في سنة واحدة من العلاج 2.8٪ إجمالًا. كان معدّل التكرار التراكمي في حاملي الأليلات DQA1*02:01 و DRB1*07:01 10.3٪ بينما كان لدى غير الحاملين 0.5٪. تُعد خطورة حمل أليلات مُستضد الكريات البيضاء البشرية (HLA) شائعة (بنسبة تتراوح بين 15 و25٪) لدى القوقازيين والآسيويين والأفريقيين وسكان أمريكا اللاتينية ولكنها أقل (1٪) لدى اليابانيين.
يلزم توخي الحذر عند وصف عقار تايكرب لمرضى يعانون من قصور متوسط أو شديد بوظائف الكبد (انظر القسمين: 4.2 و5.2).
يلزم توخي الحذر عند وصف عقار تايكرب لمرضى يعانون من قصور شديد بوظائف الكلى (انظر القسمين: 4.2 و5.2).

**الإسْهال**

تم الإبلاغ عن حدوث إسهال، يشمل الإسهال الشَّديد، عند العلاج بعقار تايكرب (انظر قسم: 4.8). يمكن أن يكون الإسهال مهددًا للحياة إذا كان مصحوبًا بجفاف، وقصور بوظائف الكُلى، وقلة خلايا العدلات و/ أو اختلال توازن الإلكتروليتات مع العلم أنه تم الإبلاغ عن حالات أدت إلى الوفاة. يحدث الإسْهال عامةً مبكرًا أثناء العلاج بعقار تايكرب، في حين أنَّ ما يقرب من نصف هؤلاء المرضى الذين يعانون من الإسهال يصابون به لأول مرة خلال 6 أيام. يستمر ذلك عادةً لمدة 4 إلى 5 أيام. عادةً ما يكون الإسْهال النَّاجم عن العلاج بعقار تايكرب منخفض الدرجة، في حين أنَّ الإسْهال الشَّديد من الدرجتين الثَّالثة والرَّابعة حسب معايير الاصطلاحات الشَّائعة للأحداث العكسية وفقًا للمعهد الوطني للأورام يحدث لدى <10٪ و<1٪ من المرضى، على التَّوالي. عند بدء العلاج، يجب تحديد نمط حركة الأمعاء بالنسبة للمرضى وأي أعراض أخرى (مثل: الحمّى، والألم التَّشنجي، والغثيان، والقيء، والدوخة والعطش)، حتى يكون من الممكن التَّعرف على التغيرات أثناء العلاج، وللمساعدة على تحديد المرضى المعرضين لمخاطر أكبر للإصابة بالإسهال. يجب توجيه المرضى بالإبلاغ فورًا عن أي تغييرات في أنماط حركة الأمعاء. في حالات الإسْهال التي يحتمل أن تكون شديدة يجب أن يوضع في الاعتبار قياس عدد خلايا العدلات ودرجة حرارة الجسم. يُعَد التَّدبير العلاجي الاستباقي للإسهال من خلال تناوُل منتجات دوائية مضادة للإسهال من الأمور المهمة. ربما تتطلب حالات الإسهال الشَّديد إعطاء سوائل وإلكتروليتات عن طريق الفم أو الوريد، واستخدام مضادات حيوية مثل الفلوروكينولونات (خاصةً إذا كان الإسهال مستمرًا لأكثر من 24 ساعة، وكانت هناك حمى، أو قلة في خلايا العدلات من الدرجة الثَّالثة أو الرَّابعة) وإيقاف العلاج بعقار تايكرب نهائيًّا أو إيقافه مؤقتًا (انظر قسم: 4.2 – "تأجيل الجرعة وخفضها" – "الإسهال").

**التفاعلات الجلدية الخطيرة**

تم الإبلاغ عن حدوث تفاعلات جلدية خطيرة مع العلاج بعقار تايكرب. في حالة الاشتباه بحدوث احمرار متعدد الأشكال أو تفاعلات مهددة للحياة مثل متلازمة ستيفنز جونسون أو انحلال البشرة النخري التَّسمُّمِيّ (مثل: الطفح الجلدي المُترقي المصحوب غالبًا ببثور أو إصابات مخاطية)، يجب إيقاف العلاج نهائيًّا بعقار تايكرب.

**العلاج المتزامن بمثبطات أو محفزات إنزيم "CYP3A4"**

يجب تجنُّب العلاج المُتزامِن بمحفزات إنزيم "CYP3A4" بسبب مخاطر انخفاض التعرُّض للاباتينيب (انظر قسم: 4.5).
يجب تجنُّب العلاج المُتزامِن بمثبطات إنزيم "CYP3A4" القوية؛ بسبب مخاطر زيادة التعرُّض للاباتينيب (انظر قسم: 4.5).
يجب تجنب تناول عصير الجريب فروت أثناء العلاج بعقار تايكرب (انظر قسم: 4.5).
يجب تجنب الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع منتجات دوائية فموية ذات نطاقات علاجية ضيقة والتي تكون من ركائز إنزيم "CYP3A4" و/ أو إنزيم "CYP2C8" (انظر قسم: 4.5).
يجب تجنب العلاج المتزامن بمواد تزيد من درجة الحموضة المعدية؛ لأنَّ قابلية ذوبان لاباتينيب وامتصاصه قد تقل (انظر قسم: 4.5).

### 4.5 التَّداخلات مع منتجات دوائية أخرى وأشكال أخرى من التَّداخل

**تأثيرات المنتجات الدَّوائية الأخرى على لاباتينيب**

يتم استقلاب لاباتينيب في الغالب بواسطة إنزيم "CYP3A" (انظر قسم: 5.2).
في المتطوعين الأصحاء ممن كانوا يتلقون كيتوكونازول، وهو أحد مثبطات إنزيم "CYP3A4" القوية، بجرعة قدرها 200 مجم مرتين يوميًّا لمدة 7 أيام، زاد التَّعرض الجهازي للاباتينيب (100 مجم يوميًّا) بما يقرب من 3.6 أضعاف، وزاد العمر النصفي بنحو 1.7 ضعف. يجب تجنب الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع المثبطات القوية لإنزيم "CYP3A4" (مثل: ريتونافير، ساكوينافير، تيليثروميسين، كيتوكونازول، أتراكونازول، فوريكونازول، بوساكونازول، نيفازودون). يجب استكمال الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع المثبطات المتوسطة لإنزيم "CYP3A4" بحذر مع ضرورة مراقبة الآثار الجانبية السريرية بعناية.
في المتطوعين الأصحاء الذين كانوا يتلقون كَرْبامازِيبين، وهو أحد محفزات إنزيم "CYP3A4"، بجرعة قدرها 100 مجم مرتين يوميًّا لمدة 3 أيام و200 مجم مرتين يوميًّا لمدة 17 يومًا، انخفض التَّعرض الجهازي للاباتينيب بنحو 72٪. يجب تجنب الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع المحفزات المعروفة لإنزيم "CYP3A4" (مثل: ريفامبيسين، أو ريفابوتين، أو كَرْبامازِبين، أو فينيتوين، أو هايبريكوم برفوراتام [نبتة سانت جونز]).
يُعد لاباتينيب ركيزة للبروتينات الناقلة: البروتين السكري بي وبروتين المقاومة الخاص بسرطان الثدي. قد تُؤدي المثبطات (كيتوكونازول، أتراكونازول، كينيدين، فيراباميل، سيكلوسبورين، إريثروميسين) والمحفزات (رِيفامبيسِين، نبتة سانت جونز) لهذه البروتينات إلى تغير تعرض و/ أو توزيع لاباتينيب (انظر قسم: 5.2).
تعتمد قابلية ذوبان لاباتينيب على درجة الحموضة. يجب تجنب العلاج المتزامن بمواد تزيد من درجة الحموضة المعدية؛ لأنَّ قابلية ذوبان لاباتينيب وامتصاصه قد يقل.لقد أدى العلاج السَّابق بأحد مثبطات مضخات البروتون (إيزوميبرازول) إلى خفض التَّعرض للاباتينيب بمتوسط يبلغ 27٪ (النطاق: 6٪ إلى 49٪). يقل هذا التَّأثير مع التَّقدم في العمر من 40 إلى 60 سنة تقريبًا.

**تأثيرات لاباتينيب على المنتجات الدَّوائية الأخرى**

يثبط لاباتينيب إنزيم "CYP3A4" داخل المُختَبَر عند التركيزات ذات الدلالة السريرية. أدَّى الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع عقار ميدازولام الفموي إلى زيادة بنحو 45٪ في المساحة أسفل المنحنى لعقار ميدازولام. لم تكن هناك زيادة ذات دلالة سريرية في المساحة أسفل المنحنى عندما تم إعطاء جرعات عقار ميدازولام في الوريد. يجب تجنب الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع منتجات دوائية فموية ذات نطاقات علاجية ضيقة والتي تكون من ركائز إنزيم "CYP3A4" (مثل: سيسابريد، وبيموزيد وكينيدين) (انظر القسمين: 4.4 و5.2).
يثبط لاباتينيب إنزيم "CYP2C8" داخل المُخْتَبَر عند التركيزات ذات الدلالة السريرية. يجب تجنب إعطاء عقار تايكرب بمصاحبة منتجات دوائية ذات نطاقات علاجية ضيقة وتُعد من ركائز إنزيم "CYP2C8" (مثل: ريباجلينيد) (انظر قسمي: 4.4 و5.2).
أدى الإعطاء المتزامن للاباتينيب مع باكليتاكسيل الذي يتم إعطاؤه في الوريد إلى زيادة التَّعرض لعقار باكليتاكسيل بنسبة 23٪؛ نظرًا لتثبيط لاباتينيب لإنزيم "CYP2C8" و/ أو البروتين السكري بي. لُوحظت زيادة في معدل حدوث وشدة الإسهال وقلة خلايا العدلات عند الجمع بين هذه العقاقير في الدراسات السريرية. يُنصح بتوخي الحذر في حال إعطاء لاباتينيب بمصاحبة باكليتاكسيل.
لم يكن لإعطاء لاباتينيب بمصاحبة دوسيتاكسيل الذي يتم إعطاؤه في الوريد تأثير ملحوظ على المساحة أسفل المنحنى أو تركيز الذروة لأي من المادتين الفعَّالتين. مع ذلك، زاد معدل حدوث قلة خلايا العدلات النَّاجمة عن العلاج بدوسيتاكسيل.
أدَّى الإعطاء المتزامن لعقار تايكرب مع عقار إرينوتيكان (عندما تم إعطاؤه في إطار نظام "FOLFIRI") إلى زيادة بنحو 40٪ في المساحة أسفل المنحنى للمادة "SN-38"، وهي المستقلب الفعَّال لعقار إرينوتيكان. تُعد الآلية الدَّقيقة لهذا التَّداخل غير معروفة، ولكن يفترض أن تكون بسبب تثبيط لاباتينيب لواحد أو أكثر من البروتينات الناقلة. يجب مراقبة الآثار الجانبية بعناية في حالة إعطاء عقار تايكرب بمصاحبة عقار إرينوتيكان، كما يجب أن يُؤخذ في الاعتبار خفض جرعة عقار إرينوتيكان.
يثبط لاباتينيب البروتين النَّاقل البروتين السكري بي داخل المُخْتَبَر عند التركيزات ذات الدلالة السريرية. أدَّى الإعطاء المتزامن للاباتينيب مع عقار ديجوكسِين الفموي إلى زيادة بنسبة 80٪ تقريبًا في المساحة أسفل المنحنى لعقار ديجوكسين. يجب توخي الحذر عند تناوُل جرعات لاباتينيب بمصاحبة منتجات دوائية ذات نطاقات علاجية ضيقة وتُعد ركائز للبروتين السكري بي، كما يجب أن يُؤخذ في الاعتبار خفض جرعة ركيزة البروتين السكري بي.
يثبط لاباتينيب البروتينات النَّاقلة التَّالية: بروتين المقاومة الخاص بسرطان الثَّدي وعديد الببتيد الناقل للأنيونات العضوية "1B1" داخل المُخْتَبَر. لم يتم تقييم الدلالة السريرية لهذا التَّأثير. لا يمكن استبعاد أن يكون للاباتينيب تأثير على الحركيات الدَّوائية لركائز بروتين المقاومة الخاص بسرطان الثدي (مثل: توبوتيكان) وعديد الببتيد الناقل للأنيونات العضوية "1B1" (مثل: روزيوفاستاتين) (انظر قسم: 5.2).
لم يُؤد إعطاء عقار تايكرب بمصاحبة عقار كابيسيتابين أو عقار ليتروزول أو عقار تراستوزوماب إلى حدوث تغيير ملحوظ في الحَركيات الدَّوائيَّة لهذه المنتجات الدَّوائية (أو مستقلبات عقار كابيسيتابين) أو لاباتينيب.

**التَّداخلات الدَّوائية مع الأغذية والمشروبات**

تزداد الإتاحة الحيوية للاباتينيب لنحو 4 مرات مع تناوُل الطعام، وذلك بحسب -على سبيل المثال- محتوى الطَّعام من الدهون. إضافة إلى ذلك، وفقًا لنوع الطعام، فإنَّ الإتاحة الحيوية تكون أعلى مرتين إلى 3 مرات تقريبًا عند تناوُل لاباتينيب بعد الطعام بساعة واحدة مقارنة بتناوُل العقار قبل أول وجبة في اليوم بساعة واحدة (انظر قسمي: 4.2 و5.2).
قد يتسبب تناوُل عصير الجريب فروت في تثبيط إنزيم "CYP3A4" في جدران الأمعاء وزيادة الإتاحة الحيوية للاباتينيب؛ لذا يجب عدم تناوُل عصير الجريب فروت أثناء العلاج بعقار تايكرب.

### 4.6 الخصوبة، والحمل والرضاعة الطبيعية

**السيدات ممن لديهن القدرة على الحمل**

يجب توجيه السيدات ممن لديهن القدرة على الحمل إلى استخدام وسيلة منع حمل مناسبة، وتجنب الحمل أثناء تلقي العلاج بعقار تايكرب ولمدة 5 أيام على الأقل بعد تلقي الجرعة الاخيرة.

**الحمل**

لا توجد بيانات كافية عن استخدام عقار تايكرب بواسطة السيدات من الحوامل. أظهرت الدراسات التي أُجريت على الحيوانات حدوث سمية تناسلية (انظر قسم: 5.3). المخاطر المحتملة في البشر غير معروفة.
يجب عدم استخدام عقار تايكرب أثناء فترة الحمل ما لم تكن هناك ضرورة واضحة لذلك.

**الرضاعة الطبيعية**

لم يتم التَّحقق من أمان استخدام عقار تايكرب أثناء الرَّضاعة الطبيعية. من غير المعروف ما إذا كان يتم إفراز لاباتينيب في لبن الأم أم لا. في الجرذان، لُوحظ حدوث تأخر في النمو في الجراء الذين تعرضوا للاباتينيب عن طريق لبن الأم. يجب على السيدات اللواتي يتلقين العلاج بعقار تايكرب التَّوقف عن ممارسة الرضاعة الطبيعية ولمدة 5 أيام على الأقل بعد تلقي الجرعة الاخيرة.

**الخصوبة**

لا توجد بيانات كافية عن استخدام عقار تايكرب من قبل السيدات ممن لديهن القدرة على الحمل.

### 4.7 التأثيرات في القدرة على القيادة واستخدام الآلات

من غير المتوقع أن تُؤثر الخواص الدَّوائية للاباتينيب تأثيرًا ضارًا على مثل هذه الأنشطة. يجب الأخذ في الاعتبار الحالة السريرية للمريض وملف الآثار الجانبيَّة للاباتينيب عند النَّظر في قدرة المريض على القيام بالمهام التي تتطلب الحكم على الأمور والمهارات الحركية والمعرفية.

### 4.8 الآثار الجانبية

**موجز ملف الأمان**

تم تقييم أمان لاباتينيب كعلاج أحادي أو بمصاحبة علاجات كيميائية أخرى لعلاج أنواع مختلفة من مرض السرطان لدى أكثر من 20000 مريض، كان من بينهم 198 مريضًا تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين، و149 مريضًا تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب و654 مريضًا تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار ليتروزول (انظر قسم: 5.1).
كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا (>25٪) أثناء العلاج بلاباتينيب متعلقة بالجهاز الهضمي (مثل: الإسهال، والغثيان، والقيء) والطفح الجلدي. كما كان ضعف الحس الاحمراري الرَّاحي الأخمصي من الآثار الشَّائعة (>25٪) عندما تم إعطاء لاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين. كان معدل حدوث ضعف الحس الاحمراري الرَّاحي الأخمصي متماثلًا في المجموعات التي تلقت العلاج بلاباتينيب بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين وتلك التي تلقت العلاج بعقار كابيسيتابين بمفرده. كان الإسْهال هو الأثر الجانبي الأكثر شيوعًا الذي تسبب في إيقاف العلاج نهائيًّا عند إعطاء لاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين، أو بمصاحبة عقار ليتروزول.
لم يتم الإبلاغ عن آثار جانبية إضافية مقترنة بالعلاج بلاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب. كانت هناك زيادة في معدل حدوث السُّمية القلبية، ولكن هذه الأحداث كانت متشابهة من حيث طبيعتها ودرجة شدتها لتلك التي تم الإبلاغ عنها من البرنامج السريري للاباتينيب (انظر قسم: 4.4 – "السُّمية القلبية").
تعتمد هذه البيانات على التَّعرض لهذا العلاج المركب في 149 مريضًا في التجربة المحورية.
تم استخدام الاصطلاحات التَّالية لتصنيف معدل التكرار: شائعة جدًّا (≤1/10)، شائعة (≤1/100 إلى <1/10)، غير شائعة (≤1/1000 إلى <1/100)، نادرة (≤1/10000 إلى <1/1000) ونادرة جدًّا (<1/10000)، و غير معروفة (لا يمكن تقديرها من واقع البيانات المتاحة).
وبداخل كل مجموعة من معدلات التّكرار، يتم ترتيب الآثار الجانبية تبعًا للأخطر فالأقل خطورة.

**قائمة مُجدوَلة للآثار الجانبية**

تم الإبلاغ عن الآثار الجانبية التَّالية واتضح أنه توجد علاقة سببية بينها وبين العلاج بلاباتينيب بمفرده أو العلاج بلاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين أو عقار تراستوزوماب أو عقار ليتروزول.

| | |
|---|---|
| **اضطرابات الجهاز المناعي** | |
| نادرة | تفاعلات فرط الحساسية بما في ذلك التَّأق (انظر قسم: 4.3). |
| **اضطرابات الاستقلاب والتَّغذية** | |
| شائعة جدًّا | فقدان الشهية |
| **الاضطرابات النفسية** | |
| شائعة جدًّا | أرَق* |
| **اضطرابات الجهاز العصبي** | |
| شائعة جدًّا | صداع† |
| شائعة | صداع* |
| **اضطرابات القلب** | |
| شائعة | انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر (انظر قسم: 4.2 - "خفض الجرعة" – "الأحداث القلبية" وقسم: 4.4). |
| غير معروفة | اضطرابات النظم القلبي البطيني/ التفاف النقاط (إحدى العلامات برسم القلب)، إطالة فترة "QT" برسم القلب** |
| **اضطرابات الأوعية الدَّموية** | |
| شائعة جدًّا | هبَّات ساخنة† |
| **اضطرابات الجهاز التَّنفسي، والصدر والمنصفي** | |
| شائعة جدًّا | رَعاف (نزيف الأنف)†، سعال†، ضيق التَّنفس†. |
| غير شائعة | مرض الرئة الخلالي/ التهاب الرئة |
| غير معروفة | ارتفاع ضغط الدَّم بالشرايين الرئوية**. |
| **اضطرابات الجهاز الهضمي** | |
| شائعة جدًّا | إسْهال، قد يُؤدي إلى جفاف (انظر قسم: 4.2 - "تأجيل الجرعة وخفضها" - "حالات التَّسمم الأخرى" وقسم: 4.4)، غثيان، قيء، عُسْر الهَضْم*، التهاب الفم*، إمساك*، ألم بالبطن*. |
| شائعة | إمساك† |
| **اضطرابات الكبد والقنوات المرارية** | |
| شائعة | فَرْط البِيلِيروبِينِ بالدَّم، السمية الكبدية (انظر قسم: 4.4). |
| **اضطرابات الجلد ونسيج أسفل الجلد** | |
| شائعة جدًّا | طفح جلدي (يشمل التهابًا جلديًّا عدي الشَّكل) (انظر قسم: 4.2 - "تأجيل الجرعة وخفضها" - "حالات التَّسمم الأخرى")، جفاف الجلد*†، ضعف الحس الاحمراري الرَّاحي الأخمصي*، ثعلبة†، حكة†. |
| شائعة | اضطرابات بالأظافر بما في ذلك التهاب الأظافر الدَّاحس. |
| غير معروفة | تفاعلات جلدية خطيرة، تتضمن متلازمة ستيفنز جونسون وانحلال البشرة النخري التَّسَمُّمِيّ** |
| **اضطرابات الجهاز العضلي الهيكلي والأنسجة الضَّامة** | |
| شائعة جدًّا | ألم في الأطراف*†، ألم في الظَّهر*†، ألم في المفاصل†. |
| **اضطرابات عامَّة وتلك المتعلقة بموضع التَّناوُل** | |
| شائعة جدًّا | إرهاق، التهاب الأغشية المخاطية*، وهن†. |

* لُوحظت هذه الآثار الجانبية عندما تم إعطاء لاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين.
† لُوحظت هذه الآثار الجانبية عندما تم إعطاء لاباتينيب بمصاحبة عقار ليتروزول.
** الآثار الجانبية للعقار من التقارير التي ترد بشكل تلقائي والحالات المنشورة

**وصف لبعض آثار العقار الجانبية المختارة**

**انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر وإطالة فترة "QT"**

تم الإبلاغ عن حدوث انخفاضات في الكسر القذفي للبطين الأيسر لدى ما يقرب من 1٪ من المرضى الذين كانوا يتلقون لاباتينيب وكانت بدون أعراض لدى أكثر من 70٪ من الحالات. شفيت انخفاضات الكسر القذفي للبطين الأيسر أو تحسنت لدى أكثر من 70٪ من الحالات، ولدى ما يقرب من 60٪ من هذه الحالات عند إيقاف العلاج بلاباتينيب نهائيًا، وتمت مواصلة العلاج بلاباتينيب في 40٪ تقريبًا من الحالات. لُوحظ حدوث انخفاضات مصحوبة بأعراض في الكسر القذفي للبطين الأيسر لدى ما يقرب من 0.3٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب كعلاج أحادي أو بمصاحبة منتجات دوائية أخرى مضادة للسرطان. تضمنت الآثار الجانبية التي لُوحظت ضيق التَّنفس وفشلًا قلبيًّا وخفقانًا. شفي 58٪ إجمالًا من هؤلاء المرضى الذين كانوا يعانون من الأعراض. تم الإبلاغ عن حدوث انخفاضات في الكسر القذفي للبطين الأيسر لدى 2.5٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين، في مقابل 1.0٪ من المرضى الذين تلقوا عقار كابيسيتابين بمفرده. تم الإبلاغ عن حدوث انخفاضات في الكسر القذفي للبطين الأيسر لدى 3.1٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار ليتروزول، في مقابل 1.3٪ من المرضى الذين كانوا يتلقون عقار ليتروزول إلى جانب العقار المُمَوَّه. كما تم الإبلاغ عن حدوث انخفاضات في الكسر القذفي للبطين الأيسر لدى 6.7٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب، في مقابل 2.1٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب بمفرده.
لُوحظت زيادة معتمدة على التركيز في فترة "QTcF" (الحد الأقصى للمتوسط "ΔΔQTcF"8.75 مللي ثانية، نطاق الثقة 90٪: 4.08، 13.42) في دراسة مخصصة حول فترة "QT" شارك فيها مرضى يعانون من أورام صلبة متقدمة (انظر قسم: 4.4).

**الإسْهال**

حدث الإسْهال لدى ما يقرب من 65٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين، ولدى 64٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار ليتروزول ولدى 62٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب. كانت أغلب حالات الإسْهال من الدرجة الأولى أو الثَّانية ولم تؤدي إلى إيقاف العلاج بلاباتينيب نهائيًا. يستجيب الإسْهال بشكل جيد للعلاج الاستباقي (انظر قسم: 4.4). مع ذلك، تم رصد حالات قليلة من الفشل الكلوي الحاد الذي تلا الجفاف الشَّديد نتيجة الإسْهال.

**الطفح الجلدي**

حدث طفح جلدي لدى ما يقرب من 28٪ من المرضى ممن تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار كابيسيتابين، ولدى 45٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار ليتروزول ولدى 23٪ من المرضى الذين تلقوا لاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب. كان الطَّفح الجلدي منخفض الدرجة بشكل عام ولم يؤدي إلى إيقاف العلاج بلاباتينيب نهائيًا. ينصح الأطباء الذين يصفون العلاج بإجراء فحص جلدي قبل العلاج ثم بشكل منتظم أثناء العلاج. يجب أن يتجنب المرضى الذين يعانون من تفاعلات جلدية التَّعرض لأشعة الشمس مع مراعاة استخدام واقٍ من الشمس واسع المجال بعامل حماية من الشمس يبلغ ≥ 30. في حالة حدوث أحد التَّفاعلات الجلدية، يجب إجراء فحص بدني كامل في كل زيارة حتى بعد الشفاء بشهر واحد. يجب إحالة المرضى الذين يعانون من تفاعلات جلدية شديدة أو مستمرة إلى طبيب أمراض جلدية.

**السمية الكبدية**

كان خطر حدوث تسمم كبدي ناجم عن العلاج بلاباتينيب مصحوب بحمل أليلات مُستضد الكريات البيضاء البشرية (HLA 02:01* DQA1* و07:01*DRB1) (انظر قسم: 4.4).

**الإبلاغ عن الآثار الجانبية المُشتبَه بها**

يُعد من الهام الإبلاغ عن الآثار الجانبية المُشتبَه بها بعد ترخيص المُنتَج الدَّوائي. فهذا يسمح بالمراقبة المستمرة لتوازن الفوائد والمخاطر للمُنتَج الدَّوائي. يُطلب من أخصائيي الرعاية الصحية الإبلاغ عن أي آثار جانبية مُشتَبه بها.

### 4.9 الجرعة الزَّائدة

لا يوجد ترياق محدد لتثبيط فسفرة التيروزين لمستقبلات عامل نمو البشرة من النوع "ErbB1" و/ أو مستقبلات عامل نمو البشرة البشري-2 "ErbB2". تبلغ الجرعة الفموية القصوى من لاباتينيب والتي كان يتم إعطاؤها في الدراسات السريرية 1800 مجم مرَّة واحدة يوميًّا.
تم الإبلاغ عن حالات جرعة زائدة مصحوبة بأعراض وبدون أعراض في المرضى ممن كانوا يعالجون بعقار تايكرب. بالنِّسبة للمرضى ممن تناولوا ما يصل إلى 5000 مجم من لاباتينيب، فلقد تضمنت الأعراض التي لُوحظت آثارًا معروفة مقترنة بلاباتينيب (انظر قسم: 4.8) وفي بعض الحالات التهاب فروة الرَّأس و/ أو التهاب الأغشية المخاطية. في حالة فردية لمريض تناول 9000 مجم من عقار تايكرب، لُوحظ أيضًا حدوث تسارع ضربات القَلْب الجيبي (خلاف ذلك، كان رسم القلب الكهربائي طبيعيًّا).
لا يتم التَّخلص من لاباتينيب بشكل كبير عن طريق الكلى، كما أنَّه يرتبط بدرجة عالية ببروتينات البلازما؛ لذا لا يتوقع أن يكون الغسيل الكلوي طريقة فعالة لتعزيز إزالة لاباتينيب.
يجب أن يكون العلاج الإضافي خاضعًا للحكم السريري أو حسب توصيات مركز السموم الوطني، حيثما كان ذلك متاحًا.

## 5. الخصائص الدَّوائية

### 5.1 خصائص الديناميكيات الدَّوائية

مجموعة الدَّواء العلاجية: عقار مضاد للأورام، عقاقير أخرى مضادة للأورام، مثبط كيناز البروتين، كود التَّصنيف التَّشريحي العلاجي الكيميائي: L01XE07

**آلية العمل**

لاباتينيب، 4 - أنيلينوكينازولين ، عبارة عن مثبط لنطاقات كيناز التيروزين داخل الخلية لكل من مستقبلات عامل نمو البشرة من النوع "ErbB1" ومستقبلات عامل نمو البشرة البشري 2- "ErbB2" (قيم ثابت التثبيط الظاهري "$Ki^{app}$" المقدرة 3 نانومولار و13 نانومولار، على التَّوالي) بمعدل بطيء من هذه المستقبلات (العمر النصفي أكبر من أو يساوي 300 دقيقة). يثبط لاباتينيب نمو خلايا الورم النَّاجم عن مُستقبِل عامل نمو البشرة داخل المُخْتَبَر وفي نماذج حيوانية مختلفة.
قد يُؤدي العلاج بلاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب إلى توفير آليات متممة للمفعول بالإضافة إلى آليات ممكنة غير متداخلة للمقاومة. لقد تم تقييم آثار تثبيط النمو للاباتينيب في خطوط خلوية مضبطة بعقار تراستوزوماب. حافظ لاباتينيب على نشاط ملحوظ ضد الخطوط الخلوية لسرطان الثَّدي المضخم بمستقبلات عامل نمو البشرة البشري -2 والمحددة للنمو على المدى الطويل في الوسط الذي يحتوي على عقار تراستوزوماب داخل المُخْتَبَر وكان مؤازرًا بمصاحبة عقار تراستوزوماب في هذه الخطوط الخلوية.

**الفعالية السريرية والأمان**

**العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار كابيسيتابين**

تم تقييم فعَّالية وأمان العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار كابيسيتابين في مرضى سرطان الثدي الذين يتمتعون بحالة أداء جيدة وذلك في دراسة عشوائية التوزيع من المرحلة الثالثة. كان المرضى المؤهلون للالتحاق بالدراسة يعانون من سرطان ثدي نقيلي أو متقدم موضعيًّا مفرط في تخليق مستقبل عامل نمو البشرة البشري- 2، وتقدم بعد تلقي علاج سابق تضمن استخدام التاكسانات والأنثراسيكلينات وتراستوزوماب. لقد تم تقييم الكسر القذفي للبطين الأيسر لكل المرضى (باستخدام مخطط صدى القلب أو تصوير البطين بالنظائر المشعة) قبل بدء العلاج بعقار تايكرب؛ للتَّأكد من أن الكسر القذفي للبطين الأيسر لديهم عند البدء ضمن حدود القيم الطبيعية للمؤسسات. في الدراسة السريرية تمت مراقبة الكسر القذفي للبطين الأيسر كل ثمانية أسابيع تقريبًا أثناء العلاج بعقار تايكرب؛ للتَّأكد من عدم انخفاضه دون الحد الأدنى للقيم الطبيعية للمؤسسات. كانت أغلبية حالات انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر (أكثر من 60٪ من الأحداث) قد لُوحظت خلال الأسابيع التِّسعة الأولى من العلاج، ومع ذلك، تتوفر بيانات محدودة عن التَّعرض على المدى الطويل.

تم إجراء توزيع عشوائي للمرضى؛ كي يتلقوا إما عقار تايكرب 1250 مجم مرَّة واحدة يوميًّا (باستمرار) بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين (2000 مجم/ متر مربع/ يوم في الأيام 1-14 كل 21 يومًا)، أو عقار كابيسيتابين بمفرده (2500 مجم/ متر مربع/ يوم في الأيام 1-14 كل 21 يومًا). كانت نقطة النهاية الرئيسية هي الوقت حتى حدوث تقدم المرض. تم إجراء التَّقييمات على يد باحثي الدراسة ولجنة مراجعة مستقلة، مع تعمية العلاج. تم إيقاف الدراسة بناءً على نتائج تحليل مؤقت محدد مسبقًا بينت أنَّ هناك تحسنًا في الوقت حتى تقدم المرض لدى المرضى ممن تلقوا عقار تايكرب بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين. التحق 75 مريضًا إضافيًّا بالدراسة بين وقت التحليل المؤقت ونهاية فترة الالتحاق. يوضح الجدول 1 تحليل الباحث للبيانات عند نهاية فترة الالتحاق.

**الجدول 1 بيانات الوقت حتى تقدم المرض من الدراسة "EGF100151" (عقار تايكرب/ عقار كابيسيتابين)**

| | تقييم الباحث | |
|---|---|---|
| | **عقار تايكرب (1250 مجم/ يوم) + عقار كابيسيتابين (2000 مجم/ متر مربع/ يوم، الأيام 1-14 كل 21 يومًا)** | **عقار كابيسيتابين (2500 مجم/متر مربع/ يوم، الأيام 1-14 كل 21 يومًا)** |
| | **(العدد = 198)** | **(العدد = 201)** |
| **عدد أحداث الوقت حتى تقدم المرض** | 121 | 126 |
| **وسيط الوقت حتى تقدم المرض، بالأسابيع** | 23.9 | 18.3 |
| نسبة الخطر | 0.72 | |
| (نطاق الثقة 95٪) | (0.56، 0.92) | |
| القيمة الاحتمالية | 0.008 | |

أوضح التَّقييم المستقل للبيانات أيضًا أنَّ عقار تايكرب عند إعطائه بمصاحبة عقار كابيسيتابين قد أدى إلى إطالة الوقت حتى تقدم المرض بشكل ملحوظ (نسبة الخطر 0.57 [نطاق الثقة 95٪ 0.43، 0.77] القيمة الاحتمالية = 0.0001) في مقابل عقار كابيسيتابين بمفرده.
يوضح الجدول 2 نتائج تحليل محدث لبيانات إجمالي البقاء على قيد الحياة حتى 28 سبتمبر 2007.

**الجدول 2 بيانات إجمالي البقاء على قيد الحياة من الدراسة "EGF100151" (عقار تايكرب/ عقار كابيسيتابين)**

| | **عقار تايكرب (1250 مجم/ يوم) + عقار كابيسيتابين (2000 مجم/ متر مربع/ يوم، الأيام 1-14 كل 21 يومًا)** | **عقار كابيسيتابين (2500 مجم/ متر مربع/ يوم، الأيام 1-14 كل 21 يومًا)** |
|---|---|---|
| | **(العدد = 207)** | **(العدد = 201)** |
| عدد حالات الوفيات بين المشاركين | 148 | 154 |
| وسيط إجمالي البقاء على قيد الحياة، بالأسابيع | 74.0 | 65.9 |
| نسبة الخطر | 0.9 | |
| (نطاق الثقة 95٪) | (0.71، 1.12) | |
| القيمة الاحتمالية | 0.3 | |

في مجموعة العلاج المركب، كانت هناك 4 (2٪) حالات تقدم في الجهاز العصبي المركزي في مقابل 13 (6٪) حالة تقدم في مجموعة العلاج بعقار كابيسيتابين بمفرده.
تتوفر بيانات عن فعَّالية وأمان العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار كابيسيتابين مقارنة بالعلاج بعقار تراستوزوماب بمصاحبة عقار كابيسيتابين. في دراسة عشوائية التَّوزيع من المرحلة الثَّالثة (EGF111438) (العدد = 540)، تمت مقارنة تأثير النظامين على معدل حدوث آثار الجهاز العصبي المركزي كموضع لأول انتكاس لدى السيدات المصابات بسرطان ثدي نقيلي مفرط في تخليق مستقبل عامل نمو البشرة البشري- 2. تم إجراء توزيع عشوائي للمرضى؛ كي يتلقوا إمَّا عقار تايكرب 1250 مجم مرَّة واحدة يوميًّا (باستمرار) بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين (2000 مجم/ متر مربع/ يوم في الأيام 1-14 كل 21 يومًا)، أو عقار تراستوزوماب (جرعة تحميل تبلغ 8 مجم/ كجم متبوعة بـ 6 مجم/ كجم كل 3 مرات تسريب أسبوعية) بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين (2500 مجم/ متر مربع/ يوم في الأيام 1-14 كل 21 يومًا). تم إجراء تقسيم طبقي للتَّوزيع العشوائي عن طريق العلاج السابق بعقار تراستوزوماب وعدد العلاجات السَّابقة للمرض النقيلي. تم إيقاف الدراسة؛ لأنَّ التَّحليل المؤقت (العدد = 475) أظهر حدوث انخفاض في معدل حدوث أحداث الجهاز العصبي المركزي وفعالية فائقة لدى مجموعة العلاج بعقار تراستوزوماب بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين من حيث البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض وإجمالي البقاء على قيد الحياة (يُرجى الرجوع إلى نتائج التَّحليل النهائي في الجدول 3).
في مجموعة العلاج بعقار تايكرب بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين عانى 8 مرضى (3.2٪) من آثار الجهاز العصبي المركزي باعتباره موضع لأول تقدم للمرض، في مقابل 12 مريضًا (4.8٪) في مجموعة العلاج بعقار تراستوزوماب بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين.

تأثير لاباتينيب على نقيلات الجهاز العصبي المركزي
اتضح أنَّ لاباتينيب يتمتع بنشاط متواضع من حيث الاستجابات الفعلية المستهدفة في علاج نقيلات الجهاز العصبي المركزي المثبتة. للوقاية من نقيلات الجهاز العصبي المركزي في إطارات سرطان الثدي المبكر والنقيلي كان النَّشاط الملاحظ محدودًا.

**الجدول 3 تحليلات إجمالي البقاء على قيد الحياة والبقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض حسب تقييم الباحث**

| | البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض حسب تقييم الباحث | | إجمالي البقاء على قيد الحياة | |
|---|---|---|---|---|
| | **عقار تايكرب (1250 مجم/ يوم) + عقار كابيسيتابين (2000 مجم/ متر مربع/ يوم، الأيام 1-14 كل 21 يومًا)** | **عقار تراستوزوماب (جرعة تحميل تبلغ 8 مجم/ كجم متبوعة بـ 6 مجم/ كجم كل 3 مرات تسريب أسبوعية) + عقار كابيسيتابين (2500 مجم/ متر مربع/ يوم، الأيام 1-14 كل 21 يومًا)** | **عقار تايكرب (1250 مجم/ يوم) + عقار كابيسيتابين (2000 مجم/ متر مربع/ يوم، الأيام 1-14 كل 21 يومًا)** | **عقار تراستوزوماب (جرعة تحميل تبلغ 8 مجم/ كجم متبوعة بـ 6 مجم/ كجم كل 3 مرات تسريب أسبوعية) + عقار كابيسيتابين (2500 مجم/ متر مربع/ يوم، الأيام 1-14 كل 21 يومًا)** |
| **شريحة المرضى التي توجد نية لعلاجها** | | | | |
| العدد | 271 | 269 | 271 | 269 |
| عدد المرضى (٪) ممن لديهم حدث[1] | 160 (59) | 134 (50) | 70 (26) | 58 (22) |
| **تقدير كابلان-ماير، بالأشهر [أ]** | | | | |
| الوسيط (نطاق الثقة 95٪) | 6.6 (5.7، 8.1) | 8.0 (6.1، 8.9) | 22.7 (19.5، -) | 27.3 (23.7، -) |
| **نسبة الخطر المقسمة طبقيًّا [ب]** | | | | |
| نسبة الخطر (نطاق ثقة 95٪) | 1.30 (1.04، 1.64) | | 1.34 (0.95، 1.90) | |
| القيمة الاحتمالية | 0.021 | | 0.095 | |
| **المشاركون الذين قد تلقوا عقار تراستوزوماب سابقًا*** | | | | |
| العدد | 167 | 159 | 167 | 159 |
| عدد المرضى (٪) ممن لديهم حدث[1] | 103 (62) | 86 (54) | 43 (26) | 38 (24) |
| الوسيط (نطاق الثقة 95٪) | 6.6 (5.7، 8.3) | 6.1 (5.7، 8.0) | 22.7 (20.1، -) | 27.3 (22.5، 33.6) |
| نسبة الخطر (نطاق ثقة 95٪) | 1.13 (0.85، 1.50) | | 1.18 (0.76، 1.83) | |
| **المشاركون ممن لم يتلقوا عقار تراستوزوماب سابقًا*** | | | | |
| العدد | 104 | 110 | 104 | 110 |
| عدد المرضى (٪) ممن لديهم حدث[1] | 57 (55) | 48 (44) | 27 (26) | 20 (18) |
| الوسيط (نطاق الثقة 95٪) | 6.3 (5.6، 8.1) | 10.9 (8.3، 15.0) | غير محدد[2] (14.6، -) | غير محدد[2] (21.6، -) |
| نسبة الخطر (نطاق ثقة 95٪) | 1.70 (1.15، 2.50) | | 1.67 (0.94، 2.96) | |

CI = نطاق الثقة
أ. يعرف البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض بأنه الوقت بدءًا من تاريخ التَّوزيع العشوائي حتى تاريخ بداية تقدم المرض أو الوفاة لأي سبب، أو حتى تاريخ الرقابة.
ب.يُشير تقدير بايك لنسبة خطر العلاج، <1 إلى انخفاض المخاطر عند العلاج بعقار تايكرب بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين في مقابل عقار تراستوزوماب بالإضافة إلى عقار كابيسيتابين.
1. توصف أحداث البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض بأنها: "تقدم" أو "وفاة"، وتوصف أحداث إجمالي البقاء على قيد الحياة بـ"وفاة" لأي سبب.
2. غير محدد = لم يتم الوصول إلى الوسيط.
* التَّحليل اللاحق

**العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار تراستوزوماب**

تم تقييم فعَّالية وأمانالعلاج بلاباتينيب بمصاحبة عقار تراستوزوماب في مرضى مصابين بسرطان الثدي النقيلي وذلك في تجربة عشوائية التَّوزيع. كان المريضات المؤهلات سيدات مصابات بسرطان ثدي نقيلي ذي جين مضخم لمُستقبِل عامل نمو البشرة "ErbB2" (أو مفرط في تخليق البروتين) من المرحلة الرَّابعة تعرضن للعلاج بالأنثراسيكلينات والتاكسانات. بالإضافة إلى ذلك، بحسب البروتوكول، أفاد الباحثون أنَّ المريضات ترقى لديهن المرض عند علاجهن بالنظام الأحدث الذي كان يحتوي على عقار تراستوزوماب في إطار العلاج النقيلي. بلغ وسيط عدد الأنظمة المحتوية على عقار تراستوزوماب السَّابقة: ثلاثة أنظمة. تم إجراء توزيع عشوائي للمريضات؛ كي يتلقين إما لاباتينيب عن طريق الفم بجرعة 1000 مجم مرَّة واحدة يوميًّا بالإضافة إلى عقار تراستوزوماب 4 مجم/ كجم تعطى كجرعة تحميل في الوريد، متبوعة بـ 2 مجم/ كجم تعطى في الوريد أسبوعيًّا (العدد = 148)، أو لاباتينيب عن طريق الفم بجرعة 1500 مجم مرَّة واحدة يوميًّا (العدد = 148). المريضات اللاتي تقدم المرض لديهن بشكل موضوعي بعد تلقي العلاج بلاباتينيب كعلاج أحادي لمدة 4 أسابيع على الأقل كنَّ مؤهلات للتَّحول إلى العلاج المركب. من بين المريضات البالغ عددهن 148 مريضة واللاتي تلقين العلاج الأحادي، تم اختيار 77 (52٪) مريضة في وقت تقدم المرض لتلقي العلاج المركب.
كانت نقطة النهاية الرئيسية للدراسة هي البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض بينما كانت نقطتا النهاية الثانويتان هما معدل الاستجابة وإجمالي البقاء على قيد الحياة. كان وسيط العمر 51 سنة في حين كان 13٪ من المرضى بعمر 65 سنة أو أكبر. كان أربعة وتسعون بالمائة (94٪) من المريضات من أصول قوقازية. كان معظم المريضات في كلتا مجموعتي العلاج لديهن مرض بالأحشاء (215 [73٪] مريضة في المجمل). بالإضافة إلى ذلك، كانت 150 [50٪] مريضة خالية من مستقبلات الهرمون. يوضح الجدول 4 ملخصًا لبيانات إجمالي البقاء على قيد الحياة ونقاط نهاية الفعَّالية. يوضح الجدول 5 أيضًا نتائج تحليل المجموعة الفرعية استنادًا إلى عامل التَّقسيم الطبقي المحدد مسبقًا (حالة مستقبلات الهرمون).

**الجدول 4 بيانات إجمالي البقاء على قيد الحياة والبقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض (عقار تايكرب/ عقار تراستوزوماب)**

| | **لاباتينيب بالإضافة إلى عقار تراستوزوماب<br>(العدد = 148)** | **لاباتينيب بمفرده<br>(العدد = 148)** |
|---|---|---|
| **وسيط البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض[1]، بالأسابيع**<br>(نطاق الثقة 95٪) | 12.0<br>(8.1، 16.0) | 8.1<br>(7.6، 9.0) |
| **نسبة الخطر (نطاق الثقة 95٪)** | 0.73 (0.57، 0.93) | |
| **القيمة الاحتمالية** | 0.008 | |
| **مُعَدَّل الاسْتِجابة، ٪**<br>(نطاق الثقة 95٪) | 10.3<br>(5.9، 16.4) | 6.9<br>(3.4، 12.3) |
| **حالات الوفاة** | 105 | 113 |
| **وسيط إجمالي البقاء على قيد الحياة[1]، بالأشهر**<br>(نطاق الثقة 95٪) | 14.0<br>(11.9، 17.2) | 9.5<br>(7.6، 12.0) |
| **نسبة الخطر (نطاق الثقة 95٪)** | 0.74 (0.57، 0.97) | |
| **القيمة الاحتمالية** | 0.026 | |

PFS = البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض، CI = نطاق الثقة.
[1]تقديرات كابلان-ماير

**الجدول 5 ملخص البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض وإجمالي البقاء على قيد الحياة في الدراسات الخالية من مستقبلات الهرمون**

| | **وسيط البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض** | **وسيط البقاء العام على قيد الحياة** |
|---|---|---|
| **عقار لاباتينيب + عقار تراستوزوماب** | 15.4 أسبوعًا (8.4، 16.9) | 17.2 شهرًا (13.9، 19.2) |
| **عقار لاباتينيب** | 8.2 أسابيع (7.4، 9.3) | 8.9 أشهر (6.7، 11.8) |
| **نسبة الخطر (نطاق الثقة 95٪)** | 0.73 (0.52، 1.03) | 0.62 (0.42، 0.90) |

**العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار ليتروزول**

تمت دراسة عقار تايكرب بمصاحبة عقار ليتروزول؛ لعلاج السيدات بعد سن انقطاع الطَّمث ممن يعانين من سرطان الثَّدي ذي مستقبلات الهرمون (ذي مستقبلات هرمون الإستروجين و/ أو ذي مستقبلات هرمون البروجيستيرون) المتقدم أو النقيلي.
كانت الدراسة عشوائية التوزيع من المرحلة الثَّالثة (EGF30008) مزدوجة التَّعمية ومضبطة بعقار مُمَوَّه. التحق بالدراسة مريضات لم يتلقين علاجًا سابقًا للمرض النقيلي لديهن.
في الشريحة ممن لديهن فرط في تخليق مستقبل عامل نمو البشرة البشري- 2، التحقت مريضتان فقط ممن تلقين عقار تراستوزوماب سابقًا، ومريضتان ممن تلقين العلاج بمثبط أروماتيز سابقًا، ونصف العدد تقريبًا ممن تلقين عقار تاموكسيفين.
تم إجراء توزيع عشوائي للمريضات؛ كي يتناولن عقار ليتروزول 2.5 مجم مرَّة واحدة يوميًّا بالإضافة إلى عقار تايكرب 1500 مجم مرة واحدة يوميًّا أو عقار ليتروزول مع عقار مُمَوَّه. تم إجراء تقسيم طبقي للتوزيع العشوائي بحسب مواضع المرض وبحسب الزمن بدءًا من إيقاف العلاج المساعد المضاد للإستروجين. تم تحديد حالة مستقبل عامل نمو البشرة البشري -2 بأثر رجعي بواسطة اختبارات المعمل المركزي. من بين كل المريضات اللاتي تم توزيعهن عشوائيًّا، كانت 219 مريضة يعانين من أورام تفرط في تخليق مستقبل عامل نمو البشرة البشري-2، وكانت هذه هي الشريحة الأساسية المحددة مسبقًا لتحليل الفعالية. كان هناك 952 مريضة يعانين من أورام خالية من مستقبل عامل نمو البشرة البشري- 2، و115 مريضة في المجمل لديهن حالة مستقبل عامل نمو البشرة البشري- 2 في الورم غير مؤكدة (لم تؤخذ عينة ورم، أو لا توجد نتيجة فحص، أو لسبب آخر).
بالنسبة للمريضات اللاتي لديهن سرطان ثدي نقيلي يفرط في تخليق مستقبل عامل نمو البشرة البشري- 2، كان البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض المحدد بواسطة الباحث أكبر بشكل ملحوظ عند العلاج بعقار ليتروزول بالإضافة إلى عقار تايكرب في مقابل عقار ليتروزول بالإضافة إلى العقار المُمَوَّه. في الشَّريحة الخالية من مستقبلات عامل نمو البشرة البشري- 2، لم تكن هناك فائدة في البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض عند العلاج بعقار ليتروزول بالإضافة إلى عقار تايكرب في مقابل العلاج بعقار ليتروزول بالإضافة إلى العقار المُمَوَّه (انظر جدول: 6).

**الجدول 6 بيانات البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض من الدراسة "EGF30008" (عقار تايكرب/ عقار ليتروزول)**

| | **الشَّريحة التي لديها فرط في تخليق مستقبلات عامل نمو البشرة البشري- 2** | | **الشَّريحة الخالية من مستقبلات عامل نمو البشرة البشري- 2** | |
|---|---|---|---|---|
| | **العدد = 111** | **العدد = 108** | **العدد = 478** | **العدد = 474** |
| | **عقار تايكرب 1500 مجم/ يوم +عقار ليتروزول 2.5 مجم /يوم** | **عقار ليتروزول 2.5 مجم/ يوم +العقار المُمَوَّه** | **عقار تايكرب 1500 مجم/ يوم +عقار ليتروزول 2.5 مجم /يوم** | **عقار ليتروزول 2.5 مجم/ يوم +العقار المُمَوَّه** |
| **وسيط البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض، بالأسابيع (نطاق الثقة 95٪)** | 35.4<br>(24.1، 39.4) | 13.0<br>(12.0، 23.7) | 59.7<br>(48.6، 69.7) | 58.3<br>(47.9، 62.0) |
| **نسبة الخطر** | 0.71 (0.53، 0.96) | | 0.90 (0.77، 1.05) | |
| **القيمة الاحتمالية** | 0.019 | | 0.188 | |
| **مُعَدَّل الاسْتِجابة الفعلية** | 27.9٪ | 14.8٪ | 32.6٪ | 31.6٪ |
| **نسبة الاحتمال** | 0.4 (0.2، 0.9) | | 0.9 (0.7، 1.3) | |
| **القيمة الاحتمالية** | 0.021 | | 0.26 | |
| **معدل الاستفادة السريرية** | 47.7٪ | 28.7٪ | 58.2٪ | 31.6٪ |
| **نسبة الاحتمال** | 0.4 (0.2، 0.8) | | 1.0 (0.7، 1.2) | |
| **القيمة الاحتمالية** | 0.003 | | 0.199 | |

CI = نطاق الثقة
فرط تخليق مستقبل عامل نمو البشرة البشري- 2 = اختبار الكيمياء الهستولوجية المناعية 3+ و/ أو نتيجة إيجابية لاختبار التهجين الموضعي التألقي، نتيجة سلبية لمستقبل عامل نمو البشرة البشري- 2 = اختبار الكيمياء الهستولوجية المناعية 0 أو 1+ أو 2+ و/ أو نتيجة سلبية لاختبار التهجين الموضعي التألقي.
يعرف معدل الاستفادة السريرية بأنَّه استجابة كاملة بالإضافة إلى استجابة جزئية بالإضافة إلى استقرار المرض لمدة ≥6 أشهر.

في وقت التَّحليل النهائي للبقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض (بفترة متابعة بلغ وسيطها 2.64 سنة)، لم تكن بيانات إجمالي البقاء على قيد الحياة كاملة ولم يكن هناك فرق ملحوظ بين مجموعات العلاج في الشريحة ذات مستقبلات عامل نمو البشرة البشري- 2، ولم يتغير ذلك مع المتابعة الإضافية (وسيط وقت المتابعة > 7.5 سنوات، الجدول 7).

**الجدول 7 نتائج إجمالي البقاء على قيد الحياة من الدراسة "EGF30008" (فقط في الشريحة ذات مستقبلات عامل نمو البشرة البشري- 2)**

| | **عقار تايكرب 1500 مجم/ يوم + عقار ليتروزول 2.5 مجم/ يوم<br>العدد = 111** | **عقار ليتروزول 2.5 مجم/ يوم +العقار المُمَوَّه<br>العدد = 108** |
|---|---|---|
| **تحليل إجمالي البقاء على قيد الحياة المقرر مسبقًا (تم إجراؤه في وقت التحليل النهائي للبقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض، 03 يونيو 2008)** | | |
| **وسيط فترة المتابعة (بالسنوات)** | 2.64 | 2.64 |
| **حالات الوفاة (٪)** | 50 (45) | 54 (50) |
| **نسبة الخطر[أ] (نطاق ثقة 95٪)، القيمة الاحتمالية[ب]** | 0.77 (0.52، 1.14)، 0.185 | |
| **التحليل النهائي لإجمالي البقاء على قيد الحياة (التحليل اللاحق، 07 أغسطس 2013)** | | |
| **وسيط فترة المتابعة (بالسنوات)** | 7.78 | 7.55 |
| **حالات الوفاة (٪)** | 86 (77) | 78 (72) |
| **نسبة الخطر (نطاق ثقة 95٪)، القيمة الاحتمالية** | 0.97 (0.07، 1.33)، 0.848 | |

وسيط القيم من تحليل كابلان-ماير، نسبة الخطر والقيم الاحتمالية من نماذج انحدار كوكس لضبط عوامل التنبؤ المهمة.
أ. تقدير نسبة خطر العلاج؛ حيث يُشير <1 إلى انخفاض الخطر عند العلاج بعقار ليتروزول 2.5 مجم + عقار لاباتينيب 1500 مجم في مقابل عقار ليتروزول 2.5 مجم + العقار المُمَوَّه.
ب. القيمة الاحتمالية من نموذج انحدار كوكس، التَّقسيم الطبقي لموضع المرض والعلاج المساعد المضاد السَّابق عند الفحص.

تم التَّأكيد كذلك على فعَّالية وأمان العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة مثبط إنزيم الأَروماتيز في دراسة ثانية من المرحلة الثالثة (دراسة EGF114299). المريضات اللاتي تم إلحاقهن بالدراسة كنَّ من السيدات بعد سن انقطاع الطمث ممن أُصيبوا بسرطان الثدي النقيلي الإيجابي لمستقبل الهرمون/ لمستقبل عامل نمو البشرة البشري – 2 الذي تقدَّم بعد تلقي نظام العلاج الكيميائي السابق الذي يحتوي على عقار تراستوزوماب وعلاجات الغدد الصماء. تم تصميم الدراسة بشكل أساسي؛ لتقييم الفائدة المُحتَمَلة فيما يخص البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض للإحصار المزدوج لمستقبل عامل نمو البشري - 2 (عقار تايكرب + عقار تراستوزوماب) مقابل الإحصار الفردي لمستقبل عامل نمو البشرة البشري - 2 (عقار تراستوزوماب)، كلاهما بمصاحبة مثبط الأروماتيز. تضمنت الدراسة مجموعة علاج ثالثة بعقار تايكرب + مثبط الأروماتيز.
تم توزيع إجمالي 355 مريضًا عشوائيًّا بنسبة 1:1:1 على عقار تايكرب 1000 مجم + عقار تراستوزوماب (جرعة تحميل قدرها 8 مجم/ كجم متبوعة بجرعة مداومة قدرها 6 مجم/ كجم عن طريق الوريد كل 3 أسابيع) + مثبط الأروماتيز (العدد = 120) أو عقار تراستوزوماب (جرعة تحميل قدرها 8 مجم/ كجم متبوعة بجرعة مداومة قدرها 6 مجم/ كجم عن طريق الوريد كل 3 أسابيع) + مجموعة العلاج بمثبط الأروماتيز (العدد = 117)، أو عقار تايكرب 1500 مجم + مثبط الأروماتيز (العدد = 118).

**الجدول 8 بيانات البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض من الدراسة "EGF114299"**

| | **عقار تايكرب (1500 مجم) + مثبط الأروماتيز** | **عقار تراستوزوماب (6 مجم/ كجم) + مثبط الأروماتيز** |
|---|---|---|
| | **العدد = 117** | **العدد = 118** |
| **الأحداث، العدد (٪)** | 74 (63) | 75 (64) |
| **وسيط البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض، بالأشهر (نطاق الثقة 95٪)** | 8.3<br>(5.8، 11.2) | 5.7<br>(5.5، 8.4) |
| **نسبة الخطر، نطاق ثقة 95٪ مقابل عقار تراستوزوماب + مثبط الأروماتيز** | 0.71 (0.51، 0.98) | - |
| **القيمة الاحتمالية** | 0.0361 | - |

**الفيزيولوجيا الكهربية بالقلب**

تم تقييم تأثير لاباتينيب على فترة "QT" في دراسة تبادلية، أحادية التَّعمية، مُضبَطة بعقار مُمَوَّه وأحادية التسلسل (علاج بعقار فعَّال وعقار مُمَوَّه)، أُجريت على مرضى يعانون من أورام صلبة متقدمة (EGF114271) (العدد = 58). خلال فترة العلاج التي امتدت 4 أيام، تم إعطاء ثلاث جرعات من العقار المُمَوَّه المطابق كل 12 ساعة في الصباح والمساء في اليوم 1 وفي الصباح في اليوم 2. تلي ذلك ثلاث جرعات من لاباتينيب 2000 مجم أعطيت بنفس الطريقة. تم أخذ القياسات، بما في ذلك عينات الحركيات الدَّوائية ورسم القلب الكهربائي، عند البدء وفي نفس النقاط الزَّمنية في اليوم 2 واليوم 4.
في الشريحة الخاضعة للتَّقييم (العدد = 37)، لُوحظ حد أقصى لمتوسط "ΔΔQTcF" (نطاق الثقة: 90٪) بلغ 8.75 مللي ثانية (4.08، 13.42) بعد 10 ساعات من تناوُل الجرعة الثالثة من لاباتينيب 2000 مجم. تجاوز "ΔΔQTcF" الحد البالغ 5 مللي ثانية، بينما تجاوز نطاق الثقة 90٪ للحد الأعلى البالغ 10 مللي ثانية عند نقاط زمنية متعددة. كانت نتائج شريحة الدَّينامِيكيات الدَّوائية (العدد = 52) متسقة مع تلك المأخوذة من الشريحة الخاضعة للتقييم (لُوحظ حد أقصى لـ "ΔΔQTcF" (نطاق الثقة 90٪) بلغ 7.91 مللي ثانية (4.13، 11.68) بعد 10 ساعات من تناوُل الجرعة الثالثة من لاباتينيب 2000 مجم).
توجد علاقة إيجابية بين تركيزات لاباتينيب في البلازما وبين "ΔΔQTcF". نتج عن العلاج بلاباتينيب أقصى حد لمتوسط التركيز بلغ 3920 (3450-4460) نانوجرام/ مللي لتر (المتوسط الهندسي/ نطاق ثقة 95٪)، وهذا يتجاوز قيم المتوسط الهندسي لقيم نطاق الثقة 95٪ وتركيز الذروة في حالة الاستقرار التي لُوحظت بعد اتباع أنظمة الجرعة المعتمدة. يمكن توقع زيادة إضافية في ذروة التَّعرض للاباتينيب عندما يتم تناوُل لاباتينيب بشكل متكرر مع الطَّعام (انظر القسمين: 4.2 و5.2) أو بشكل متصاحب مع مثبطات "CYP3A4" القوية. عندما يتم تناوُل لاباتينيب بمصاحبة مثبطات قوية لـ "CYP3A4"، فمن المتوقع أن تطول فترة "QTc" بمقدار 16.1 مللي ثانية (12.6-20.3 مللي ثانية) كما هو موضح في التنبؤ المعتمد على النموذج (انظر قسم: 4.4).

**تأثيرات الطَّعام على التَّعرض للاباتينيب**

تزيد الإتاحة الحيوية وبالتَّالي تركيزات لاباتينيب في البلازما عند تناوُل الطعام، بالتَّناسب مع محتوى الطعام وتوقيته. يُؤدي تناوُل جرعة لاباتينيب بعد الطعام بساعة واحدة إلى زيادة التَّعرض الجهازي بمقدار مرتين إلى 3 مرات تقريبًا، في مقابل تناوُل الجرعة قبل الطعام بساعة واحدة (انظر قسمي: 4.5 و5.2).
تنازلت الوكالة الأوروبية للأدوية عن التزامها بتقديم نتائج الدراسات الخاصَّة بعقار تايكرب في كل المجموعات الفرعية لشريحة المرضى من الأطفال في علاج سرطان الثدي (انظر قسم: 4.2 للحصول على معلومات خاصَّة بالاستخدام في الأطفال).

### 5.2 خصائص الحركيات الدَّوائية

**الامتصاص**

تُعد الإتاحة الحيوية المطلقة بعد تناوُل لاباتينيب عن طريق الفم غير معروفة، ولكنها غير كاملة ومتغيرة (معامل التَّغير في المساحة أسفل المنحنى يبلغ 70٪ تقريبًا). تظهر التركيزات في مصل الدَّم بعد وسيط فاصل زمني يبلغ 0.25 ساعة (يتراوح النطاق بين 0 و1.5 ساعة). يتم الوصول إلى تركيزات الذروة في البلازما (تركيز الذروة) للاباتينيب بعد حوالي 4 ساعات من تناوُله. يُؤدي تناوُل الجرعة اليومية البالغة 1250 مجم إلى تحقيق قيم تركيز الذروة بمتوسط هندسي لحالة الاستقرار (معامل التَّغير) بلغ 2.43 (76٪) µجرام/ مللي لتر وقيم المساحة أسفل المنحنى بلغ 36.2 (79٪) ميكروجرام*ساعة/ مللي لتر.
يرتفع التَّعرض الجهازي للاباتينيب عندما تم إعطاؤه مع الطعام. ارتفعت قيم المساحة أسفل المنحنى للاباتينيب بنحو 3 و4 أضعاف (تركيز الذروة ارتفع بنحو 2.5 و3 أضعاف) عندما تم إعطاؤه مع وجبة منخفضة الدهون (5٪ دهون [500 سعر حراري]) أو مع وجبة غنية بالدهون (50٪ دهون [1000 سعر حراري])، على التوالي، مقارنة بالإعطاء في حالة الصيام. كذلك، تأثر التَّعرض الجهازي للاباتينيب بتوقيت الإعطاء بالنسبة إلى تناوُل الطعام. فعند تناوُل الجرعة قبل تناوُل إفطار منخفض الدهون بساعة واحدة، ارتفعت قيم متوسط المساحة أسفل المنحنى بنحو ضعفين و3 أضعاف مقارنة بما كانت عليه عندما تم تناوُل لاباتينيب بعد مرور ساعة واحدة من تناوُل وجبة منخفضة الدهون أو وجبة غنية بالدهون، على التَّوالي.

**التَّوزيع**

يرتبط لاباتينيب بدرجة عالية (تزيد عن 99٪) بالألْبُومين والبروتين السكري الحمضي 1 - ألفا. تُشير الدراسات التي أُجريت داخل المُخْتَبَر إلى أنَّ لاباتينيب يُعَد ركيزة لناقلات بروتين المقاومة الخاص بسرطان الثدي (ABCG1) والبروتين السكري بي (ABCB1). اتضح أيضًا داخل المُخْتَبَر أنَّ لاباتينيب يثبط ناقلات التَّدفق تلك، بالإضافة إلى ناقل الامتصاص الكبدي عديد الببتيد الناقل للأنيونات العضوية "1B1"، بتركيزات ذات دلالة سريرية (كانت قيم التركيز المثبط لـ50٪ تساوي 2.3 ميكروجرام/ مللي لتر). تُعد الدلالة السريرية لهذه التَّأثيرات على الحركيات الدَّوائية للمنتجات الدَّوائية الأخرى أو النشاط الدَّوائي للمنتجات الدَّوائية المضادة للسرطان الأخرى غير معروفة.

**التَّحول الحيوي**

يتم استقلاب لاباتينيب بشكل مكثف، بشكل أساسي بواسطة إنزيمات "CYP3A4" و"CYP3A5"، مع مساهمات طفيفة من إنزيمات " CYP2C19" و"CYP2C8" لمجموعة متنوعة من المستقلبات المؤكسدة، ولا يزيد أي من ذلك عن 14٪ من الجرعة التي يتم التَّخلص منها في البراز أو 10 من تركيز لاباتينيب في البلازما.
يثبط لاباتينيب إنزيم "CYP3A" (يبلغ ثابت التثبيط Ki0.6 إلى 2.3 ميكروجرام/ مللي لتر) وإنزيم 0.3 "CYP2C8» ميكروجرام / مللي لتر) داخل المُخْتَبَر عند التركيزات ذات الدلالة السريرية. لم يثبط لاباتينيب بشكل ملحوظ الإنزيمات التَّالية في الميكروسومات الكبدية البشرية: "CYP1A2"، "CYP2C9"، "CYP2C19" و" CYP2D6" أو إنزيمات ناقلة جلوكورونيل ثُنائِيّ فُسفاتِ اليوريدين (قيم التركيز المثبط لـ50٪ داخل المختبر بلغت 6.9 ميكروجرام / مللي لتر أو أكثر).

**الإزالة**

يزيد العمر النصفي للاباتينيب والذي يتم قياسه بعد تناوُل جرعات مفردة بزيادة الجرعة. مع ذلك، يُؤدي تناوُل الجرعة اليومية من لاباتينيب إلى تحقيق حالة الاستقرار خلال 6 إلى 7 أيام، وهذه دلالة على أنَّ العمر النصفي الفعَّال يبلغ 24 ساعة. تتم إزالة لاباتينيب في الغالب من خلال الاستقلاب بواسطة إنزيم "CYP3A4/5". يمكن أيضًا أن يُساهم التَّخلص عن طريق القنوات المرارية في عملية الإزالة. يكون الطريق الرئيسي للتَّخلص من لاباتينيب ومستقلباته هو البراز. بلغ وسيط النسبة التي تمت استعادتها بدون تغيير في البراز من الجرعة الفموية المعطاة من لاباتينيب 27٪ (النطاق 3 إلى 67٪). يتم التَّخلص من أقل من 2٪ من الجرعة الفموية المعطاة (مثل لاباتينيب ومستقلباته) في البول.

**قصور وظائف الكُلى**

لم تتم دراسة الحركيات الدَّوائية للاباتينيب بشكل خاص لدى المرضى الذين يعانون من قصور في وظائف الكلى أو لدى المرضى الذين يخضعون لجلسات الغسيل الكلوي. تُشير البيانات المتاحة إلى أنه لا يلزم ضبط الجرعة للمرضى المصابين بقصور خفيف إلى متوسط في وظائف الكلى.

**قصور وظائف الكبد**

تمت دراسة الحَركيات الدَّوائيَّة للاباتينيب في مرضى يعانون من قصور متوسط (العدد = 8) أو شديد (العدد = 4) في وظائف الكبد (درجات شايلد-بيو 7-9، أو أكبر من 9، على التَّوالي) وفي 8 مرضى أصحاء في مجموعة الضبط. زاد التَّعرض الجهازي (المساحة أسفل المنحنى) للاباتينيب بعد تناوُل جرعة مفردة تبلغ 100 مجم بنحو 56٪ و85٪ لدى مرضى يعانون من قصور متوسط وشديد في وظائف الكبد، على التَّوالي. يجب توخي الحذر عند إعطاء لاباتينيب لمرضى مصابين بقصور في وظائف الكبد (انظر القسمين: 4.2 و4.4).

### 5.3 بيانات الأمان بالمرحلة قبل السريرية

تمت دراسة لاباتينيب على إناث أرانب وجرذان حوامل تم إعطاؤها جرعات فموية تبلغ 30، و60، و120 مجم/ كجم/ يوم. لم تكن هناك تأثيرات ماسخة، ومع ذلك حدثت تشوهات طفيفة (وجود تعظم مبكر وضلع رقبي وشريان سري بالجانب الأيسر) لدى الجرذان التي تم إعطاؤها جرعة تبلغ 60 مجم/ كجم/ يوم فأكثر (4 مرات التَّعرض السريري المتوقع للبشر). بالنسبة للأرانب، فقد كان إعطاء لاباتينيب مقترنًا بتسمم الأمهات بجرعة بلغت 60 و120 مجم/ كجم/ يوم (8٪ و23٪ من التَّعرض السريري المتوقع للبشر، على التَّوالي) وحالات إجهاض عند إعطائها جرعة بلغت 120 مجم/ كجم/ يوم. عند إعطاء جرعة تبلغ 60 مجم/ كجم/ يوم فأكثر، حدث انخفاض في أوزان أجسام المواليد، بالإضافة إلى تغييرات هيكلية طفيفة. في دراسة النمو التَّالي للوِلَادَة والسَّابق لها في الجرذان، حدث انخفاض في معدل بقاء الجراء على قيد الحياة بين الولادة وحتى اليوم 21 بعد الولادة عند إعطاء جرعات بلغت 60 مجم/ كجم/ يوم فأكثر (5 مرات التَّعرض السريري المتوقع للبشر). كانت أعلى جرعة غير مؤثرة في هذه الدراسة 20 مجم/ كجم/ يوم.
في دراسات السَّرطنة الفموية التي استخدم فيها لاباتينيب، لُوحظ حدوث إصابات شديدة بالجلد عند إعطاء أعلى جرعات تم اختبارها مما أدى إلى تعرض يصل إلى ضعفين في ذكور الجرذان والفئران استنادًا إلى المساحة أسفل المنحنى، ويصل إلى 15 ضعفًا في إناث الجرذان، مقارنة بالبشر ممن تم إعطاؤهم 1250 مجم من لاباتينيب مرَّة واحدة يوميًّا. لم يكن هناك دليل على تسبب العقار في إصابة الفئران بالسرطان. في الجرذان، كان معدَّل حدوث الورم الوعائي الدَّموي الحميد في العقد اللمفاوية المساريقية أعلى في بعض المجموعات عن مجموعات الضبط المتزامنة. كما كانت هناك زيادة في حالات احتشاء الكلية والنخر الحليمي لدى إناث الجرذان بتعرضات بلغت 7 و10 أضعاف مقارنة بالبشر الذين تم إعطاؤهم 1250 مجم من لاباتينيب مرَّة واحدة يوميًّا. دلالة هذه النتائج بالنسبة للبشرة غير مؤكدة.
لم تكن هناك تأثيرات على وظيفة الغدد التَّناسلية لدى ذكور أو إناث الجرذان، أو على التزاوج، أو الخصوبة بجرعات بلغت 120 مجم/ كجم/ يوم (الإناث) وبلغت 180 مجم/ كجم/ يوم (الذكور) (8 و3 مرات التَّعرض السريري المتوقع في البشر، على التَّوالي). يُعد التَّأثير على الخصوبة في البشر غير معروف.
لم يتسبب لاباتينيب في توليد الطفرات أو تكسر الصبغيات في مجموعات اختبارات كان من بينها فحص تشوه الكروموسومات للهامستر الصيني، وفحص أميس، وفحص تشوه الكروموسومات في الخلايا اللمفاوية في البشر وفحص تشوه كروموسومات النخاع العظمي للجرذان في الجسم الحي.

## 6. الخواص الصيدلانية

### 6.1 قائمة السواغات (المواد غير الفعَّالة)

**محتوى القرص الدَّاخلي**

سيليلوز دقيق التبلور
بوفيدون (K30)
جليكولات نشا الصوديوم (النوع "أ")
ستيرات الماغنسيوم

**الغلاف الخارجي للقرص**

هيبروميلوز
ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)
ماكروجول 400
بوليسوربات 80
أكسيد الحديد الأصفر (E172)
أكسيد الحديد الأحمر (E172)

### 6.2 عدم التَّوافق

لا يجوز التَّطبيق.

### 6.3 عمر التَّخزين

لا يُستخدم المنتج الدَّوائي بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (EXP=) المطبوع على العبوة.

### 6.4 احتياطات خاصَّة للتَّخزين

لا يخزن في درجة حرارة تتعدى 30 درجة مئوية.
يحفظ بعيدًا عن متناول ورؤية الأطفال.

### 6.5 طبيعة ومحتويات العبوة

يتوفر عقار تايكرب إما في عبوات شرائط أو زجاجات.

**عبوات الشرائط**

**الجرعة عند العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة عقار كابيسيتابين**

تحتوي كل عبوة من عقار تايكرب على 70 قرصًا مغلفًا في أشرطة رقائقية (بولي أميد/ ألومينيوم/ كلوريد البولي فينيل/ ألومينيوم) وبكل شريط 10 أقراص. بكل رقاقة انثقاب بالمنتصف؛ للسماح بفصل الشرائط إلى جرعة يومية تبلغ 5 أقراص.
عبوات متعددة تحتوي على 140 قرصًا مغلفًا (في عبوتين بكل منهما 70 قرصًا).

**الجرعة عند العلاج بعقار تايكرب بمصاحبة مثبط إنزيم الأَروماتيز**

تحتوي كل عبوة من عقار تايكرب على 84 قرصًا مغلفًا في أشرطة رقائقية (بولي أميد/ ألومينيوم/ كلوريد البولي فينيل/ ألومينيوم) وبكل شريط 12 قرصًا. بكل رقاقة انثقاب بالمنتصف؛ للسماح بفصل الشرائط إلى جرعة يومية تبلغ 6 أقراص.

**الزجاجات**

يتوفر عقار تايكرب أيضًا في زجاجات من البولي إيثيلين عالي الكثافة مزودة بغطاء من البولي بروبيلين المقاوم لعبث الأطفال وتحتوي على 70، أو 84، أو 105 أو 140 قرصًا مغلفًا.
قد لا يتم تسويق جميع أحجام العبوات.

### 6.6 احتياطات خاصَّة للتَّخلص من المنتج

يجب التَّخلص من أي منتج دوائي لم يتم استخدامه أو أية مخلفات وفقًا للمتطلبات المحلية.

## 7. تم التَّصنيع بمعرفة:

جلاكسو أوبريشنز يو كيه المحدودة، وير، المملكة المتحدة لصالح نوفارتس فارما إيه جي،
بازل، سويسرا

## 8. تاريخ مراجعة النَّص

ديسمبر 2018

**نوفارتس فارما إيه جي، بازل، سويسرا**

**هذا منتج دوائي**

- الدَّواء منتج يُؤثر على صحتك وتناوله على نحو مخالف للتعليمات يُعرضك للخطر.
- اتبع الوصفة الطبية بدقة وطريقة الاستخدام وتعليمات الصيدلي الذي باعك الدَّواء.
- الطبيب والصيدلي هما خبيران في الأدوية وفوائدها ومخاطرها.
- لا توقف من تلقاء نفسك فترة العلاج التي تم وصفها لك.
- لا تكرر نفس الوصفة الطبية دون استشارة طبيبك.

تُحفَظ جميع الأدوية بعيدًا عن مُتناوَل الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب