МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002275-071116
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Гиотриф®
наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг
лекарственная форма, дозировка

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 071116 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства **Фармакодинамика** Афатиниб – мощный, селективный и необратимый блокатор протеинтирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста). Афатиниб ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством ErbB (EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4). Передача искаженного сигнала от ErbB, вызванного, например, мутациями и/или амплификацией EGFR, амплификацией или мутацией HER2 и/или избыточной экспрессией лиганда ErbB, способствует развитию злокачественного фенотипа у пациентов с различными типами рака. На доклинических моделях опухолей, создаваемых путем нарушений регуляции системы	**Фармакологические свойства** **Фармакодинамика** Афатиниб – мощный, селективный и необратимый блокатор протеинтирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста). Афатиниб ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством ErbB (EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4). Передача искаженного сигнала от ErbB, вызванного, например, мутациями и/или амплификацией EGFR, амплификацией или мутацией HER2 и/или избыточной экспрессией лиганда ErbB, способствует развитию злокачественного фенотипа у пациентов с различными типами рака. На доклинических моделях опухолей, создаваемых путем нарушений регуляции системы

ErbB, афатиниб, применяющийся в качестве единственного препарата, эффективно блокирует рецепторы ErbB, и приводит к ингибированию опухолевого роста или к регрессу опухоли. Особенно чувствительны к лечению афатинибом модели немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), вызываемого мутациями EGFR (L858R или Del 19). Афатиниб сохраняет существенную противоопухолевую активность *in vitro* на клеточных линиях НМРЛ и *in vivo* на моделях опухолей (модели с использованием ксенотрансплантатов или трансгенные модели), которые индуцируются мутантными изоформами EGFR (например, T790M) с известной резистентностью к обратимым ингибиторам EGFR, таким как эрлотиниб и гефитиниб.	ErbB, афатиниб, применяющийся в качестве единственного препарата, эффективно блокирует рецепторы ErbB, и приводит к ингибированию опухолевого роста или к регрессу опухоли. Особенно чувствительны к лечению афатинибом модели немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), вызываемого мутациями EGFR (L858R или Del 19). Афатиниб сохраняет существенную противоопухолевую активность *in vitro* на клеточных линиях НМРЛ и *in vivo* на моделях опухолей (модели с использованием ксенотрансплантатов или трансгенные модели), которые индуцируются мутантными изоформами EGFR (например, T790M) с известной резистентностью к обратимым ингибиторам EGFR, таким как эрлотиниб и гефитиниб.
Фармакокинетика *Всасывание и распределение* После применения препарата ГИОТРИФ внутрь максимальные концентрации (C_{max}) афатиниба отмечались примерно через 2-5 часов. В диапазоне доз от 20 мг до 50 мг средние значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ (площадь под кривой «концентрация-время») увеличивались в пропорциональной степени. Применение препарата вместе с пищей с высоким содержанием жиров приводило к существенному уменьшению экспозиции афатиниба в крови примерно на 50% (C_{max}) и на 39% ($AUC_{0-\infty}$) по сравнению с применением натощак. Установлено, что в случае употребления пищи в течение 3-х часов до приема препарата ГИОТРИФ и до 1 часа после приема пре-	**Фармакокинетика** *Всасывание и распределение* После применения препарата ГИОТРИФ внутрь максимальные концентрации (C_{max}) афатиниба отмечались примерно через 2-5 часов. В диапазоне доз от 20 мг до 50 мг средние значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ (площадь под кривой «концентрация-время») увеличивались в пропорциональной степени. Применение препарата вместе с пищей с высоким содержанием жиров приводило к существенному уменьшению экспозиции афатиниба в крови примерно на 50% (C_{max}) и на 39% ($AUC_{0-\infty}$) по сравнению с применением натощак. Установлено, что в случае употребления пищи в течение 3-х часов до приема препарата ГИОТРИФ и до 1 часа после приема пре-

парата значения $AUC_{\tau, ss}$ (в стационарных условиях на период дозирования) уменьшались в среднем на 26%. Таким образом, пища не должна приниматься в этот период времени. После приема внутрь в виде таблеток средняя относительная биодоступность по сравнению с раствором для приема внутрь составляет 92% (отношение скорректированных средних величин $AUC_{0-\infty}$).	парата значения $AUC_{\tau, ss}$ (в стационарных условиях на период дозирования) уменьшались в среднем на 26%. Таким образом, пища не должна приниматься в этот период времени. После приема внутрь в виде таблеток средняя относительная биодоступность по сравнению с раствором для приема внутрь составляет 92% (отношение скорректированных средних величин $AUC_{0-\infty}$).
Связь афатиниба с белками плазмы *in vitro* составляет у человека около 95%.	Связь афатиниба с белками плазмы *in vitro* составляет у человека около 95%.
В исследованиях in vitro было показано, что афатиниб является субстратом и ингибитором переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP).	В исследованиях in vitro было показано, что афатиниб является субстратом и ингибитором переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP).
Метаболизм и выведение	*Метаболизм и выведение*
Метаболические реакции, катализируемые ферментами, играют незначительную роль в метаболизме афатиниба *in vivo*. Основными циркулирующими метаболитами афатиниба являются продукты ковалентной связи с белками.	Метаболические реакции, катализируемые ферментами, играют незначительную роль в метаболизме афатиниба *in vivo*. Основными циркулирующими метаболитами афатиниба являются продукты ковалентной связи с белками.
После приема раствора внутрь, содержащего 15 мг афатиниба, 85,4% от величины дозы обнаруживалось в кале и 4,3% - в моче. Неизмененный афатиниб составлял 88% от величины выводящейся дозы. Конечный период полувыведения составляет 37 часов. Равновесная концентрация афатиниба в плазме достигается в течение 8 дней после многократного применения афатиниба.	После приема раствора внутрь, содержащего 15 мг афатиниба, 85,4% от величины дозы обнаруживалось в кале и 4,3% - в моче. Неизмененный афатиниб составлял 88% от величины выводящейся дозы. Конечный период полувыведения составляет 37 часов. Равновесная концентрация афатиниба в плазме достигается в течение 8 дней после многократного применения афатиниба.
Фармакокинетика у особых групп пациентов	*Фармакокинетика у особых групп пациентов*
Возраст	*Возраст*
Значимого влияния возраста (диапазон: 28-87	Значимого влияния возраста (диапазон: 28-87

лет) на фармакокинетику афатиниба не установлено. Специальных исследований у детей не проводилось.	лет) на фармакокинетику афатиниба не установлено. Специальных исследований у детей не проводилось.
Масса тела	*Масса тела*
По сравнению с пациентом с массой тела 62 кг (средняя масса тела пациентов во всей популяции пациентов) экспозиция афатиниба в плазме крови (оценка AUC $_{\tau, ss}$) у пациента с массой тела 42 кг увеличивается на 26 %, а у пациента с массой тела 95 кг уменьшается на 22%.	По сравнению с пациентом с массой тела 62 кг (средняя масса тела пациентов во всей популяции пациентов) экспозиция афатиниба в плазме крови (оценка AUC $_{\tau, ss}$) у пациента с массой тела 42 кг увеличивается на 26 %, а у пациента с массой тела 95 кг уменьшается на 22%.
Пол	*Пол*
У женщин концентрация афатиниба в плазме (оценка AUC $_{\tau, ss}$ с коррекцией в отношении массы тела) была на 15% выше, чем у мужчин.	У женщин концентрация афатиниба в плазме (оценка AUC $_{\tau, ss}$ с коррекцией в отношении массы тела) была на 15% выше, чем у мужчин.
Раса	*Раса*
Статистически значимого различия фармакокинетики афатиниба между различными расами не отмечалось.	Статистически значимого различия фармакокинетики афатиниба между различными расами не отмечалось.
Нарушения функции почек	*Нарушения функции почек*
Через почки выводится менее 5% от однократной дозы афатиниба. Экспозиция афатиниба умеренно увеличивается по мере снижения клиренса креатинина. Например, у пациентов с клиренсом креатинина 60 или 30 мл/мин экспозиция афатиниба (AUC $_{\tau, ss}$) увеличивается до 13 и 42% соответственно; и снижается до 6 и 20% у пациентов с клиренсом креатинина 90 или 120 мл/мин соответственно. Безопасность, фармакокинетика и эффективность у пациентов с почечной недостаточностью специально не изучались. Основываясь на данных популяционной фарма-	Через почки выводится менее 5% от однократной дозы афатиниба. Экспозиция афатиниба умеренно увеличивается по мере снижения клиренса креатинина. Например, у пациентов с клиренсом креатинина 60 или 30 мл/мин экспозиция афатиниба (AUC $_{\tau, ss}$) увеличивается до 13 и 42% соответственно; и снижается до 6 и 20% у пациентов с клиренсом креатинина 90 или 120 мл/мин соответственно. При исследовании сравнения экспозиции афатиниба после однократного приема препарата ГИОТРИФ в дозе 40 мг у пациентов с

кокинетики, взятых из клинических исследований различных типов опухолей, у пациентов с легкими или средней степени тяжести нарушениями функции почек изменение дозы не требуется. *Нарушения функции печени* Афатиниб выводится, главным образом, с желчью и затем с калом. У пациентов с легкими (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени и у здоровых испытуемых после применения однократной дозы препарата (50 мг) экспозиция афатиниба в крови была сходной. У пациентов с легкими или средней степени тяжести нарушениями функции печени изменения начальной дозы не требуются. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика афатиниба не изучалась. *Другие характеристики / особенности пациентов* Влияние на экспозицию афатиниба активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и концентрации общего белка, оценки по опроснику ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная Объединенная Онкологическая Группа) было клинически не значимо. Наличие в анамнезе курения, употребления алкоголя или метастазов в печени не оказывали значимого влияния на фармакокинетику афатиниба.	почечной недостаточностью и у здоровых добровольцев экспозиция афатиниба составляла 101% для показателя C_{max} и 122% для показателя AUC_{0-tz} (площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до последней определяемой концентрации) у пациентов со средней почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30 - 59 мл/мин в соответствии с формулой MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) в сравнении со здоровыми добровольцами. У лиц с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ 15-29 мл/мин) экспозиция составляла 122% для показателя C_{max} и 150% для показателя AUC_{0-tz} в сравнении со здоровыми добровольцами. На основании результатов этого исследования и данных популяционной фармакокинетики, полученных в клинических исследованиях с участием пациентов с различными опухолями, было сделано заключение об отсутствии необходимости в коррекции начальной дозы у пациентов с легкой (СКФ 60-89 мл/мин), средней (СКФ 30-59 мл/мин) или тяжелой (СКФ 15-29 мл/мин) почечной недостаточностью, однако рекомендуется вести наблюдение за пациентами с тяжелой почечной недостаточностью. Исследований применения препарата ГИОТРИФ у пациентов со СКФ <15 мл/мин или пациентов, находящихся на диализе, не проводилось. *Нарушения функции печени* Афатиниб выводится, главным образом, с желчью и затем с калом. У пациентов с лег-

	кими (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени и у здоровых испытуемых после применения однократной дозы препарата (50 мг) экспозиция афатиниба в крови была сходной. У пациентов с легкими или средней степени тяжести нарушениями функции печени изменения начальной дозы не требуются. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика афатиниба не изучалась. *Другие характеристики / особенности пациентов* Влияние на экспозицию афатиниба активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и концентрации общего белка, оценки по опроснику ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная Объединенная Онкологическая Группа) было клинически не значимо. Наличие в анамнезе курения, употребления алкоголя или метастазов в печени не оказывали значимого влияния на фармакокинетику афатиниба.
Способ применения и дозы Таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составля-	**Способ применения и дозы** Таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составля-

ет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, составляет 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности (см. Таблицу 1). Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. ***Особые указания по дозированию*** *Повышение дозы* В случае переносимости препарата ГИОТРИФ в начальной дозе 40 мг/день в течение первого цикла лечения, т.е. в случае отсутствия диареи, кожной сыпи, стоматита и других вызываемых препаратом нежелательных явлений (степень тяжести >1 по классификации CTCAE[1]) доза препарата может быть увеличена до 50 мг/день. Доза препарата не должна повышаться в тех случаях, когда она ранее снижалась. *Изменение дозы в случае развития нежелательных реакций* Преодолеть нежелательные реакции организма (например, тяжелую непрекращающуюся диарею или кожную сыпь) можно путем перерыва в лечении и уменьшения дозы препарата (см. Таблицу 1).	ет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, составляет 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности (см. Таблицу 1). Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. ***Особые указания по дозированию*** *Повышение дозы* В случае переносимости препарата ГИОТРИФ в начальной дозе 40 мг/день в течение первого цикла лечения, т.е. в случае отсутствия диареи, кожной сыпи, стоматита и других вызываемых препаратом нежелательных явлений (степень тяжести >1 по классификации CTCAE[1]) доза препарата может быть увеличена до 50 мг/день. Доза препарата не должна повышаться в тех случаях, когда она ранее снижалась. *Изменение дозы в случае развития нежелательных реакций* Преодолеть нежелательные реакции организма (например, тяжелую непрекращающуюся диарею или кожную сыпь) можно путем перерыва в лечении и уменьшения дозы препарата (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Информация об изменении дозы в случае нежелательных реакций

Нежелательное явление, вызываемое препаратом (в соответствии с классификацией CTCAE[1])	**Рекомендуемые методы дозирования препарата ГИОТРИФ**	
1 или 2 степень тяжести	Перерыв не требуется[2]	Дозирование не изменяется
2 степень тяжести (затянувшиеся[3] или непереносимые реакции) или ≥3 степени тяжести	Перерыв до снижения степени тяжести до 0/1[2]	Возобновление со снижением дозы на 10 мг[4]

[1] Единые терминологические критерии для нежелательных явлений NCI (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0)

[2] В случае развития диареи должны незамедлительно применяться противодиарейные средства (например, лоперамид). Их применение продолжается до прекращения диареи.

[3] Для диареи – более 48 часов, для сыпи - более 7 дней.

[4] Если пациент не переносит дозу 20 мг/день, следует иметь в виду окончательную отмену препарата.

Таблица 1. Информация об изменении дозы в случае нежелательных реакций

Нежелательное явление, вызываемое препаратом (в соответствии с классификацией CTCAE[1])	**Рекомендуемые методы дозирования препарата ГИОТРИФ**	
1 или 2 степень тяжести	Перерыв не требуется[2]	Дозирование не изменяется
2 степень тяжести (затянувшиеся[3] или непереносимые реакции) или ≥3 степени тяжести	Перерыв до снижения степени тяжести до 0/1[2]	Возобновление со снижением дозы на 10 мг[4]

[1] Единые терминологические критерии для нежелательных явлений NCI (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0)

[2] В случае развития диареи должны незамедлительно применяться противодиарейные средства (например, лоперамид). Их применение продолжается до прекращения диареи.

[3] Для диареи – более 48 часов, для сыпи

Если у пациента развиваются острые или усиливаются хронические респираторные симптомы, следует принимать во внимание возможность развития ИБЛ. В этих случаях ГИОТРИФ должен временно отменяться до получения результатов обследования. Если наличие ИБЛ подтверждается, лечение препаратом следует отменить. При необходимости проводится соответствующее лечение. *Пропуск дозы* Если доза препарата пропущена, ее нужно принять в тот же день, как только пациент вспомнит об этом. Но если до приема следующей запланированной дозы осталось не более 8 часов, пропущенную дозу принимать не следует. *Нарушение функции почек* У пациентов с легкими или средней степени тяжести нарушениями функции почек изменения начальной дозы препарата не требуется. Лечение препаратом ГИОТРИФ пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) не рекомендуется. *Нарушения функции печени* У пациентов с легкими или средней степени тяжести нарушениями функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) изменения начальной дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) афатиниб не изучался. Лечение препаратом ГИОТРИФ у этих пациентов не рекомендуется.	- более 7 дней. [4] Если пациент не переносит дозу 20 мг/день, следует иметь в виду окончательную отмену препарата. Если у пациента развиваются острые или усиливаются хронические респираторные симптомы, следует принимать во внимание возможность развития ИБЛ. В этих случаях ГИОТРИФ должен временно отменяться до получения результатов обследования. Если наличие ИБЛ подтверждается, лечение препаратом следует отменить. При необходимости проводится соответствующее лечение. *Пропуск дозы* Если доза препарата пропущена, ее нужно принять в тот же день, как только пациент вспомнит об этом. Но если до приема следующей запланированной дозы осталось не более 8 часов, пропущенную дозу принимать не следует. *Нарушение функции почек* Было установлено, что экспозиция афатиниба повышена у пациентов со средней или тяжелой почечной недостаточностью. У пациентов с легкой, средней или тяжелой (СКФ 15-29 мл/мин) почечной недостаточностью, изменения начальной дозы препарата не требуется. Необходимо осуществлять наблюдение за пациентами с тяжелой почечной недостаточностью и осуществлять коррекцию дозы лекарственного препарата ГИОТРИФ в случае непереносимой токсичности. Не рекомендуется проводить терапию с использованием

Возраст, раса, пол Изменения дозы в зависимости от возраста, расы или пола пациентов не требуется. *Альтернативный способ приема* Если прием целых таблеток препарата невозможен, они могут быть диспергированы примерно в 100 мл негазированной питьевой воды. Другие жидкости для этого не используются. Таблетку следует поместить в воду, не разламывая, и периодически размешивать взвесь в течение 15 минут до тех пор, пока таблетка не распадется на очень мелкие частицы. Полученную взвесь нужно принять незамедлительно. Стакан следует ополоснуть примерно 100 мл воды, которую также нужно выпить. Дисперсия также может применяться с помощью желудочного зонда.	лекарственного препарата ГИОТРИФ у пациентов со значением СКФ <15 мл/мин или же у пациентов, находящихся на диализе. *Нарушения функции печени* У пациентов с легкими или средней степени тяжести нарушениями функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) изменения начальной дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) афатиниб не изучался. Лечение препаратом ГИОТРИФ у этих пациентов не рекомендуется. *Возраст, раса, пол* Изменения дозы в зависимости от возраста, расы или пола пациентов не требуется. *Альтернативный способ приема* Если прием целых таблеток препарата невозможен, они могут быть диспергированы примерно в 100 мл негазированной питьевой воды. Другие жидкости для этого не используются. Таблетку следует поместить в воду, не разламывая, и периодически размешивать взвесь в течение 15 минут до тех пор, пока таблетка не распадется на очень мелкие частицы. Полученную взвесь нужно принять незамедлительно. Стакан следует ополоснуть примерно 100 мл воды, которую также нужно выпить. Дисперсия также может применяться с помощью желудочного зонда.
Побочное действие Частота побочных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (> 1/10); часто (>	**Побочное действие** Частота побочных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (> 1/10); часто (>

1/100; ≤ 1/10); нечасто (> 1/1000; ≤ 1/100); редко (>1/10000; ≤1/1000); очень редко (≤ 1/10000). *Нарушения со стороны нервной системы* Часто – нарушение вкусовой чувствительности. *Нарушения со стороны органа зрения* Часто – конъюнктивит, сухость глаз; нечасто – кератит. *Нарушения со стороны дыхательной системы* Очень часто – кровотечение из носа; часто – ринорея; нечасто – интерстициальная болезнь легких; одышка*, кашель*, пневмонит*, дистресс-синдром*. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* Очень часто – диарея, тошнота, рвота, стоматит; часто – хейлит, диспепсия; нечасто - панкреатит; запор*. *Нарушения со стороны гепатобилиарной системы* Часто – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); повышение концентрации общего билирубина*, цитолитический гепатит*, печеночная недостаточность*. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* Очень часто – сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи; часто – ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); изменения ногтей*. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой*	1/100; ≤ 1/10); нечасто (> 1/1000; ≤ 1/100); редко (>1/10000; ≤1/1000); очень редко (≤ 1/10000). *Нарушения со стороны нервной системы* Часто – нарушение вкусовой чувствительности. *Нарушения со стороны органа зрения* Часто – конъюнктивит, сухость глаз; нечасто – кератит. *Нарушения со стороны дыхательной системы* Очень часто – кровотечение из носа; часто – ринорея; нечасто – интерстициальная болезнь легких; одышка*, кашель*, пневмонит*, дистресс-синдром*. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* Очень часто – диарея, тошнота, рвота, стоматит; часто – хейлит, диспепсия; нечасто - панкреатит; запор*. *Нарушения со стороны гепатобилиарной системы* Часто – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); повышение концентрации общего билирубина*, цитолитический гепатит*, печеночная недостаточность*. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* Очень часто – сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи; часто – ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); изменения ногтей*; редко – Синдром Стивенса-Джонсона**, токсический эпидермаль-

системы Сердечная недостаточность*. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* Часто – спазмы мышц; боль в спине*. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* Часто – нарушение функции почек/почечная недостаточность. *Инфекции и инвазии* Очень часто - паронихия; часто - цистит. *Метаболические нарушения и нарушения питания* Очень часто – снижение аппетита; часто – обезвоживание, гипокалиемия. *Нарушения общего характера* Часто – пирексия; утомляемость*. *Нарушения, выявленные при исследованиях* Часто – уменьшение веса; анемия*, нейтропения*, повышение активности щелочной фосфатазы*. *- данные побочные реакции наблюдались при проведении клинических исследований, однако связь с приемом препарата ГИОТРИФ не доказана.	ный некролиз**. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* Сердечная недостаточность*. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* Часто – спазмы мышц; боль в спине*. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* Часто – нарушение функции почек/почечная недостаточность. *Инфекции и инвазии* Очень часто - паронихия; часто - цистит. *Метаболические нарушения и нарушения питания* Очень часто – снижение аппетита; часто – обезвоживание, гипокалиемия. *Нарушения общего характера* Часто – пирексия; утомляемость*. *Нарушения, выявленные при исследованиях* Часто – уменьшение веса; анемия*, нейтропения*, повышение активности щелочной фосфатазы*. *- данные побочные реакции наблюдались при проведении клинических исследований, однако связь с приемом препарата ГИОТРИФ не доказана. ** - данные получены в рамках пострегистрационного опыта применения.

Менеджер по регистрации
ООО «Берингер Ингельхайм» Воскресенская М.И.