МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002275- 201217
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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 № 3
Дата внесения Изменения «____» 201217 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 ErbB, афатиниб, применяющийся в качестве	**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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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). Появление вторичной мутации T790M является основным механизмом приобретенной резистентности к афатинибу; количественное содержание T790M аллеля гена коррелирует со степенью резистентности *in vitro*. Мутация T790M обнаруживается примерно в 50% случаев при прогрессировании заболевания на фоне терапии афатинибом, при котором таргетные ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста, действующие на T790M, могут рассматриваться в качестве опции последующей линии терапии.
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 препарата значения $AUC_{\tau, ss}$ (в стационарных	**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

Старая редакция	Новая редакция
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%. В исследованиях in vitro было показано, что афатиниб является субстратом и ингибитором переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP). *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. 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* *Возраст* Значимого влияния возраста (диапазон: 28-87 лет) на фармакокинетику афатиниба не уста-	пищи в течение 3-х часов до приема препарата ГИОТРИФ и до 1 часа после приема препарата 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%. В исследованиях *in vitro* было показано, что афатиниб является субстратом и ингибитором переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP). *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. 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*

Старая редакция	Новая редакция
новлено. Специальных исследований у детей не проводилось. *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%. *Пол* У женщин концентрация афатиниба в плазме (оценка AUC $_{\tau, ss}$ с коррекцией в отношении массы тела) была на 15% выше, чем у мужчин. *Раса* Статистически значимого различия фармакокинетики афатиниба между различными расами не отмечалось. *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. При исследовании сравнения экспозиции афатиниба после однократного приема препарата ГИОТРИФ в дозе 40 мг у пациентов с почечной недостаточностью и у здоровых	*Возраст* Значимого влияния возраста (диапазон: 28-87 лет) на фармакокинетику афатиниба не установлено. Специальных исследований у детей не проводилось. *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%. *Пол* У женщин концентрация афатиниба в плазме (оценка $AUC_{\tau,ss}$ с коррекцией в отношении массы тела) была на 15% выше, чем у мужчин. *Раса* Статистически значимого различия фармакокинетики афатиниба между различными расами не отмечалось. *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. При исследовании сравнения экспозиции

Старая редакция	Новая редакция
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 легкими (класс А по шкале Чайлд-Пью) или	афатиниба после однократного приема препарата ГИОТРИФ в дозе 40 мг у пациентов с 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*

Старая редакция	Новая редакция
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. **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.	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. **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*

Старая редакция	Новая редакция
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 эпидермальный некролиз**. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* Сердечная недостаточность*. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани*	Часто – нарушение вкусовой чувствительности (дисгевзия). *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), поражение ногтей; редко – синдром Стивенса-Джонсона**, токсический эпидермальный некролиз**. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* Сердечная недостаточность*.

Старая редакция	**Новая редакция**
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.	*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.