

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

АФАТИНИБ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
АФАТИНИБ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: афатиниб.

АФАТИНИБ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 30 мг афатиниба (в виде дималеата).

АФАТИНИБ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 40 мг афатиниба (в виде дималеата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

АФАТИНИБ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

АФАТИНИБ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат АФАТИНИБ показан в качестве монотерапии взрослым для лечения:

- местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR;
- местно-распространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом АФАТИНИБ следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Статус мутации EGFR должен быть установлен до начала лечения препаратом АФАТИНИБ.

Режим дозирования

У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг 1 раз в день.

У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 50 мг 1 раз в день.

У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг 1 раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности (табл. 1).

Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг.

При необходимости применения афатиниба в дозе 50 мг следует использовать лекарственные препараты афатиниба других производителей. При необходимости коррекции дозы до 20 мг в сутки следует использовать лекарственные препараты афатиниба других производителей.

Особые указания по дозированию

Повышение дозы

В случае переносимости препарата АФАТИНИБ в начальной дозе 40 мг/сут 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 СТСАЕ (Единые терминологические критерии для нежелательных явлений NCI, NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)) доза препарата может быть увеличена до 50 мг/сут. Доза препарата не должна повышаться в тех случаях, если ранее она 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. табл. 1).

Таблица 1. Информация об изменении дозы в случае нежелательных реакций

Нежелательное явление, вызываемое препаратом (в соответствии с классификацией СТСАЕ)	Рекомендуемые методы дозирования препарата АФАТИНИБ	
1-я или 2-я степень тяжести	Перерыв не требуется ¹	Дозирование не изменяется
2-я степень тяжести (затянувшиеся ² или непереносимые реакции) или реакции ≥ 3 -й степени тяжести	Перерыв до снижения степени тяжести до 0–1 ²	Возобновление со снижением дозы на 10 мг ³

¹ В случае развития диареи следует незамедлительно начать применение противодиарейных средств (например, лоперамида). Их применение продолжают до прекращения диареи.

² Для диареи – более 48 часов, для сыпи – более 7 дней.

³ Если пациент не переносит дозу 20 мг/сут, следует иметь в виду окончательную отмену препарата.

Если у пациента развиваются острые или усиливаются хронические респираторные симптомы, следует принимать во внимание возможность развития интерстициальных болезней легких (ИБЛ). В этих случаях препарат АФАТИНИБ следует временно отменить 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. Однако, если до приема следующей запланированной дозы осталось не более 8 часов, пропущенную дозу принимать не следует.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Было установлено, что экспозиция афатиниба повышена у пациентов со средней или тяжелой почечной недостаточностью. У пациентов с легкой, средней или тяжелой (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 15–29 мл/мин) степень почечной недостаточности изменения начальной дозы препарата не требуется.

Необходимо осуществлять наблюдение за пациентами с тяжелой почечной недостаточностью и осуществлять коррекцию дозы лекарственного препарата АФАТИНИБ в случае непереносимой токсичности. Не рекомендуется проводить терапию с использованием лекарственного препарата АФАТИНИБ у пациентов со значением СКФ <15 мл/мин или же у пациентов, находящихся на диализе.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (классы А и В по шкале Чайлд–Пью) изменения начальной дозы препарата не требуется. Нет данных по эффективности и безопасности афатиниба при применении у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд–Пью), поэтому невозможно предсказать необходимость коррекции дозы. Лечение препаратом АФАТИНИБ у этих пациентов не рекомендуется.

Возраст, раса, пол

Изменения дозы в зависимости от возраста, расы или пола пациентов не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата АФАТИНИБ у детей и подростков от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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.

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.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к афатинибу или к любому из компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Оценка статуса мутации EGFR

Для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов.

Диарея

Профилактическое лечение диареи имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. Антидиарейные средства должны находиться в распоряжении пациентов, чтобы лечение могло начинаться при первых признаках диареи и продолжаться до тех пор, пока жидкий стул не будет отсутствовать в течение 12 часов. Пациентам с тяжелой диареей может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение терапии. В случае развития обезвоживания может потребоваться внутривенное применение электролитов и жидкостей.

Кожные реакции

Пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотики) может позволить продолжить лечение.

Пациентам с затянувшимися или выраженными кожными реакциями может также потребоваться временное прерывание терапии, уменьшение дозы, дополнительное терапевтическое вмешательство и консультация специалиста, имеющего опыт лечения подобных дерматологических реакций. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или эксфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить.

Женский пол, низкая масса тела и сопутствующие нарушения функции почек

У женщин, у пациентов с низкой массой тела и при сопутствующих нарушениях функции почек может повышаться риск развития нежелательных явлений, таких как диарея, сыпь/акне и стоматит. При наличии этих факторов риска рекомендуется более тщательный контроль состояния пациентов.

Интерстициальные болезни легких

Исследований у пациентов с наличием ИБЛ в анамнезе не проводилось. Сообщалось о развитии ИБЛ или ИБЛ-подобных состояний (таких как легочная инфильтрация, пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, аллергический альвеолит), включая летальные, у пациентов, принимавших афатиниб для лечения НМРЛ. Ассоциированные с препаратом ИБЛ-подобные нежелательные явления наблюдались у 0,7% пациентов, принимавших афатиниб во время клинических исследований (включая 0,5% пациентов с нежелательными явлениями ≥ 3 -й степени тяжести по СТСАЕ). У всех пациентов с острым началом и/или с необъяснимым усилением легочных симптомов (одышка, кашель, лихорадка) должно проводиться тщательное обследование для исключения ИБЛ. До завершения этого обследования прием препарата нужно прервать. Если диагноз ИБЛ установлен, препарат АФАТИНИБ следует отменить. При необходимости следует назначить соответствующее лечение.

Значительные нарушения функции печени

У пациентов с сопутствующими заболеваниями печени рекомендуется периодическая проверка функции печени. В случае ухудшения функции печени может потребоваться прерывание лечения. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени лечение препаратом АФАТИНИБ нужно прекратить.

Перфорации ЖКТ

Во время терапии афатинибом во всех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у 0,2% пациентов были отмечены случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе с летальным исходом. В большинстве случаев перфорация органов ЖКТ была связана с другими известными факторами риска у этих пациентов, в том числе такими как одновременное применение кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов или антиангиогенных средств, язвенные поражения ЖКТ и дивертикулез в анамнезе, возраст или метастазы в кишечнике в местах перфорации. У пациентов с развившейся перфорацией органов ЖКТ при применении препарата АФАТИНИБ лечение должно быть окончательно прекращено.

Кератит

В случае возникновения таких впервые возникших или усилившихся симптомов, как воспаление глаз, слезотечение, светобоязнь, нечеткость зрения, боль в глазах и/или покраснение глаз, пациент должен незамедлительно проконсультироваться с офтальмологом. Если диагноз язвенного кератита подтверждается, лечение препаратом АФАТИНИБ нужно прервать или прекратить. Необходимо тщательно взвесить пользу и риск продолжения лечения. У пациентов с кератитом, язвенным кератитом или выраженной сухостью глаз в анамнезе препарат АФАТИНИБ должен использоваться с осторожностью. Фактором риска возникновения кератита и язв роговицы также является использование контактных линз.

Функция левого желудочка сердца

Ингибирование рецептора HER2 может приводить к дисфункции левого желудочка. Афатиниб в суточной дозе 50 мг после однократного и многократного применения у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями не вызывает существенного удлинения интервала QTcF. Изменений показателей, которые бы вызывали клиническую обеспокоенность, не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии существенного влияния на интервал QTcF. Однако у пациентов с нарушением фракции выброса левого желудочка или у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями

сердца применение афатиниба не изучалось. У пациентов с факторами риска заболеваний сердца и заболеваниями, которые могут нарушать фракцию выброса левого желудочка, перед назначением препарата АФАТИНИБ и во время лечения рекомендуется оценивать фракцию выброса левого желудочка. В случае развития во время лечения признаков/симптомов поражения сердца следует проводить мониторинг состояния сердца, включая оценку фракции выброса левого желудочка.

В тех случаях, когда значения фракции выброса левого желудочка становятся ниже нижней границы нормы, установленной в данном медицинском учреждении, рекомендуется консультация кардиолога и рассмотрение вопроса о прерывании или прекращении лечения препаратом АФАТИНИБ.

Взаимодействие с Р-гликопротеином

Сильные ингибиторы Р-гликопротеина (Р-гр), назначаемые до приема препарата АФАТИНИБ, могут привести к увеличению экспозиции афатиниба и поэтому должны назначаться с осторожностью. При необходимости ингибиторы Р-гр должны назначаться одновременно или после приема препарата АФАТИНИБ. Совместный прием с сильными индукторами Р-гр может снижать экспозицию афатиниба.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие с индукторами/ингибиторами Р-гр

На основании данных, полученных *in vitro*, установлено, что афатиниб является субстратом для Р-гр. Изменение концентраций других субстратов Р-гр в плазме во время применения препарата АФАТИНИБ считается маловероятным. Клинические данные указывают, что одновременное применение сильных ингибиторов или индукторов Р-гр может изменять воздействие афатиниба.

Препарат АФАТИНИБ можно безопасно комбинировать с ингибиторами Р-гр (такими как ритонавир), их следует применять одновременно с афатинибом или после его приема. Если же сильные ингибиторы Р-гр (включая, например, ритонавир, циклоспорин, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) применяются до приема препарата АФАТИНИБ, возможно увеличение воздействия афатиниба. В этих случаях АФАТИНИБ необходимо применять с осторожностью.

Сильные индукторы Р-гр (включая, например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) могут уменьшать экспозицию афатиниба.

Лекарственные транспортные системы

Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с афатинибом вследствие ингибирования транспортных молекул ОАТВ1В1, ОАТР1В3, ОАТР2В1, ОАТ1, ОАТ3, ОСТ1, ОСТ2 и ОСТ3 маловероятны.

Исследования *in vitro* показали, что афатиниб является субстратом и ингибитором транспортера белка резистентности к раку молочной железы.

Влияние индукторов и ингибиторов изоферментов CYP на афатиниб

Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с афатинибом вследствие ингибирования или индукции изоферментов цитохрома P450 (CYP) одновременно применяющимися лекарственными препаратами маловероятны. У человека установлено, что метаболические реакции, катализируемые ферментами, играют в метаболизме афатиниба незначительную роль. Приблизительно 2% от величины дозы афатиниба метаболизировались FMO3 и путем CYP3A4-зависимого N-деметиличивания; содержание метаболитов было настолько низким, что не определялось количественно.

УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A1

Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с афатинибом вследствие ингибирования УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1 маловероятны.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с сохраненной способностью к зачатию следует рекомендовать избегать беременности во время лечения. Во время терапии и в течение по крайней мере 1 месяца после применения последней дозы препарата должны использоваться адекватные методы контрацепции.

Беременность

Исследований у беременных женщин не проводилось. Поэтому потенциальный риск для человека неизвестен. В доклинических исследованиях афатиниба при использовании доз, достигавших и превышавших летальные дозы для самок животных, признаков тератогенности не отмечалось. Нежелательные изменения отмечались только при использовании доз, значительно превышавших токсические. Если препарат АФАТИНИБ используется во время беременности или если беременность развивается во время его применения, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода.

Лактация

По данным доклинических исследований, проникновение афатиниба в грудное молоко считается вероятным. Нельзя исключить наличие риска для грудного ребенка. Во время лечения пациенткам следует рекомендовать отказаться от кормления грудью.

Фертильность

Исследований фертильности с использованием афатиниба у человека не проводилось. Существующие доклинические данные по токсикологии свидетельствуют о влиянии препарата на репродуктивные органы в случае применения высоких доз. Поэтому исключить отрицательное воздействие терапии афатинибом на фертильность у человека не представляется возможным.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось.

Во время лечения препаратом АФАТИНИБ возможно развитие нежелательных реакций со стороны органа зрения (конъюнктивит, сухость глаз, кератит), которые могут влиять на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции при приеме афатиниба

Система органов	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Паронихия
	Часто	Цистит
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Обезвоживание, гипокалиемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Нарушение вкусовой чувствительности (дисгевзия)
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Конъюнктивит, сухость глаз
	Нечасто	Кератит
Нарушения со стороны сердца	Частота неизвестна	Сердечная недостаточность*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кровотечение из носа
	Часто	Ринорея
	Нечасто	ИБЛ
	Частота неизвестна	Одышка*, кашель*, пневмонит*, дистресс-синдром*
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея, тошнота, рвота, стоматит
	Часто	Хейлит, диспепсия
	Нечасто	Панкреатит, перфорации ЖКТ
	Частота неизвестна	Запор*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)
	Частота неизвестна	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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Спазмы мышц
	Частота неизвестна	Боль в спине*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Нарушение функции почек/почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Пирексия
	Частота неизвестна	Утомляемость*
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение веса
	Частота неизвестна	Анемия*, нейтропения*, повышение активности щелочной фосфатазы*

* Данные побочные реакции наблюдались при проведении клинических исследований, однако связь с приемом афатиниба не доказана.

** Данные получены в рамках пострегистрационного опыта применения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

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

Z00T6E5, г. Астана, ул. А.Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь
220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
Телефон: +375-17-242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Электронная почта: info@ampra.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: (996) 312 21-92-86
Электронная почта: dlsmi@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.pharm.kg/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях у ограниченного числа пациентов изучались дозы 160 мг 1 раз в день в течение 3 дней и 100 мг 1 раз в день в течение 2 недель. Нежелательными явлениями, наблюдавшимися при использовании этих доз, были прежде всего кожные высыпания (сыпь/акне) и желудочно-кишечные расстройства (в основном диарея). Применение препарата в дозе 360 мг совместно с другими лекарственными средствами сопровождалось следующими нежелательными явлениями: тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, боли в животе и повышение активности амилазы (превышавшей верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза).

Лечение

Специфического антидота на случай передозировки нет. При подозрении на передозировку необходимо отменить препарат АФАТИНИБ и проводить симптоматическую терапию. При наличии показаний удалить невсосавшийся афатиниб можно путем промывания желудка или вызвав рвоту.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Код АТХ: L01EB03.

Механизм действия

Афатиниб – мощный селективный и необратимый блокатор протеинтирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторов 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.

Фармакодинамические эффекты

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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После применения препарата АФАТИНИБ внутрь максимальные концентрации ($C_{\max}$) афатиниба отмечались примерно через 2–5 часов. В диапазоне доз от 20 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 приемом натощак. Установлено, что в случае употребления пищи в течение 3 часов до приема препарата АФАТИНИБ 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 афатиниба внутрь в форме таблеток средняя относительная биодоступность по сравнению с раствором для приема внутрь составляет 92% (отношение скорректированных средних величин $AUC_{0-\infty}$).

Распределение

Связь афатиниба с белками плазмы *in vitro* у человека составляет около 95%.

В исследованиях *in vitro* было показано, что афатиниб является субстратом и ингибитором переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Биотрансформация

Метаболические реакции, катализируемые ферментами, играют незначительную роль в метаболизме афатиниба *in vivo*. Основными циркулирующими метаболитами афатиниба являются продукты ковалентной связи с белками.

Элиминация

После приема внутрь раствора, содержащего 15 мг афатиниба, 85,4% от величины дозы обнаруживалось в кале и 4,3% – в моче. Неизмененный афатиниб составлял 88% от величины выводимой дозы. Конечный период полувыведения составляет 37 часов. Равновесная концентрация афатиниба в плазме достигается в течение 8 дней после многократного приема афатиниба.

Фармакокинетика у особых популяций пациентов

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 $AUC_{t,ss}$) 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 $AUC_{t,ss}$ с коррекцией по массе тела) была на 15% выше, чем у мужчин.

Раса

Статистически значимого различия фармакокинетики афатиниба между представителями разных рас 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 ($AUC_{t,ss}$) увеличивается до 13 и 42% соответственно и снижается до 6 и 20% у пациентов с клиренсом креатинина 90 или 120 мл/мин соответственно.

В сравнительном исследовании экспозиции афатиниба после однократного приема препарата 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 0 до последней определяемой концентрации) у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ 30–59 мл/мин в соответствии с формулой MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) по сравнению 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} по сравнению 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) степенью почечной недостаточности, однако рекомендуется вести

наблюдение за пациентами с тяжелой почечной недостаточностью. Исследований применения афатиниба у пациентов с СКФ <15 мл/мин или пациентов, находящихся на диализе, не проводилось.

Нарушения функции печени

Афатиниб выводится главным образом с желчью и с калом. У пациентов с нарушениями функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд–Пью) или средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд–Пью) и у здоровых испытуемых после приема однократной дозы препарата (50 мг) экспозиция афатиниба в крови была сходной. У пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести изменения начальной дозы не требуется. 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 оказывало значимого влияния на фармакокинетику афатиниба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая тип 112
Кросповидон
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка

АФАТИНИБ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Поливиниловый спирт
Титана диоксид (E171)
Макрогол 3350
Тальк
Краситель железа оксид желтый (E172)
Краситель железа оксид красный (E172)

АФАТИНИБ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Поливиниловый спирт
Титана диоксид (E171)
Макрогол 3350
Тальк
Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный (полиамид/алюминий/поливинилхлорид) для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурл-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059

Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)

Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00

Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210

Телефон: +37 (517) 336-00-81

Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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