

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

Афатиниб Фармасинтез, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Афатиниб Фармасинтез, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Афатиниб Фармасинтез, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Афатиниб Фармасинтез, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: афатиниб.

Афатиниб Фармасинтез, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг афатиниба (в виде афатиниба дималеата).

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

Афатиниб Фармасинтез, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 30 мг афатиниба (в виде афатиниба дималеата).

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

Афатиниб Фармасинтез, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг афатиниба (в виде афатиниба дималеата).

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

Афатиниб Фармасинтез, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг афатиниба (в виде афатиниба 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 Фармасинтез, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Афатиниб Фармасинтез, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-синего до синего цвета, на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Афатиниб Фармасинтез, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-голубого до голубого цвета, на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Афатиниб Фармасинтез, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от синего до темно-синего цвета, на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Афатиниб Фармасинтез показан в качестве монотерапии взрослым от 18 лет 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 Фармасинтез следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Статус мутации EGFR должен быть установлен до начала лечения препаратом Афатиниб Фармасинтез.

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 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 Афатиниб Фармасинтез 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 СТСАЕ1) 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 СТСАЕ¹)	Рекомендуемые методы дозирования препарата Афатиниб Фармасинтез	
1 или 2 степени 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.

Если у пациента развиваются острые или усиливаются хронические респираторные симптомы, следует принимать во внимание возможность развития интерстициальной

болезни легких (ИБЛ). В этих случаях препарат Афатиниб Фармасинтез 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.

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 (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 Афатиниб Фармасинтез в случае непереносимой токсичности. Не рекомендуется проводить терапию с использованием лекарственного препарата Афатиниб Фармасинтез у пациентов со значением СКФ <15 мл/мин или же у пациентов, находящихся на диализе.

Пациенты с нарушением 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 Афатиниб Фармасинтез у этих пациентов не рекомендуется.

Возраст, раса, пол

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Афатиниб Фармасинтез у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Таблетки принимают внутрь, натошак, 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 вспомогательных веществ, 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. У пациентов 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.

У пациентов с затянувшимися или выраженными кожными реакциями могут 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 более 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 (ИБЛ)

Исследований у пациентов с наличием ИБЛ в анамнезе не проводилось. Сообщалось о развитии ИБЛ или ИБЛ-подобных состояний (такие 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 ≥ 3 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 Фармасинтез следует отменить. При необходимости должно назначаться 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 препаратом. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени лечение препаратом нужно прекратить.

Перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Во время терапии афатинибом во всех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у 0,2 % пациентов были отмечены случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта, в том числе с летальным исходом. В большинстве случаев перфорация органов желудочно-кишечного тракта была связана с другими известными факторами риска у этих пациентов, в том числе, одновременное применение таких препаратов, как кортикостероиды, НПВП или антиангиогенные средства, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и дивертикулез в анамнезе, возраст или метастазы в кишечнике в местах перфорации. У пациентов, у которых развивается перфорация органов желудочно-

кишечного тракта при применении препарата Афатиниб Фармасинтез, 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 Фармасинтез 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 Фармасинтез 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. 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 нарушениями фракции выброса левого желудочка или у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями сердца афатиниб не изучался. У пациентов с факторами риска заболеваний сердца и заболеваниями, которые могут нарушать фракцию выброса левого желудочка, перед назначением препарата Афатиниб Фармасинтез 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 снижаются ниже нижней границы нормы, установленной в данном медицинском учреждении, рекомендуется консультация кардиолога и рассмотрение вопроса о прерывании или прекращении лечения препаратом.

Взаимодействие с гликопротеином-Р

Сильные ингибиторы гликопротеина-Р, назначаемые до приема препарата Афатиниб Фармасинтез, могут привести к увеличению экспозиции афатиниба и поэтому должны назначаться с осторожностью. При необходимости ингибиторы гликопротеина-Р должны назначаться одновременно или после приема препарата Афатиниб Фармасинтез.

Совместный прием с сильными индукторами гликопротеина-Р может снижать экспозицию афатиниба.

Вспомогательные вещества

Препарат Афатиниб Фармасинтез содержит лактозу. 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

Взаимодействия с индукторами/ингибиторами гликопротеина-Р

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

Афатиниб может безопасно комбинироваться с ингибиторами гликопротеина-Р (такими как ритонавир) одновременно с приемом или после приема афатиниба. Если же сильные ингибиторы гликопротеина-Р (включая, например, ритонавир, циклоспорин, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) применяются до приема препарата Афатиниб Фармасинтез, возможно увеличение воздействия афатиниба; в этих случаях препарат Афатиниб Фармасинтез необходимо применять с осторожностью.

Сильные индукторы гликопротеина-Р (включая, например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или зверобой продырявленный (*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.

Влияния индукторов и ингибиторов изоферментов СYP на афатиниб

Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с афатинибом вследствие ингибирования или индукции изоферментов СYP 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.

UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A1

Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с афатинибом вследствие ингибирования UDP-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 Фармасинтез используется во время беременности, или если беременность развивается во время использования препарата Афатиниб Фармасинтез, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода.

Лактация

На основании данных доклинических исследований проникновение афатиниба в грудное молоко считается вероятным. Нельзя исключить наличие риска для грудного ребенка. Во время лечения пациентам следует рекомендовать отказываться от кормления грудью.

Фертильность

Исследований фертильности с использованием препарата Афатиниб Фармасинтез у человека не проводилось. Существующие доклинические данные о токсикологии свидетельствуют о влиянии препарата на репродуктивные органы в случае применения высоких доз. Поэтому исключить отрицательное воздействие терапии 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 занятию другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось.

Во время лечения препаратом Афатиниб Фармасинтез 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

Частота побочных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Система органов	Нежелательные реакции	Частота возникновения
<i>Инфекции и инвазии</i>	паронихия	очень часто
	цистит	часто
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	снижение аппетита	очень часто
	обезвоживание, гипокалиемия	часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	нарушение вкусовой чувствительности (дисгевзия)	часто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	конъюнктивит, сухость глаз	часто
	кератит	нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	сердечная недостаточность*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	кровотечение из носа	очень часто
	ринорея	часто
	интерстициальная болезнь легких	нечасто
	одышка*, кашель*, пневмонит*, дистресс-синдром*	частота неизвестна
	диарея, тошнота, рвота, стоматит	очень часто

<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	хейлит, диспепсия	часто
	панкреатит, перфорации ЖКТ	нечасто
	запор*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)	часто
	повышение концентрации общего билирубина*, цитолитический гепатит*, печеночная недостаточность*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи	очень часто
	ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия), поражение ногтей	часто
	синдром Стивенса-Джонсона**, токсический эпидермальный некролиз**	редко
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	спазмы мышц	часто
	боль в спине*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	нарушение функции почек/почечная недостаточность	часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	пирексия	часто
	утомляемость*	частота неизвестна
<i>Нарушения, выявленные при исследованиях</i>	уменьшение веса	часто
	анемия*, нейтропения*, повышение активности щелочной фосфатазы*	частота неизвестна

* – 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 лекарственного 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

Адрес: 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/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях у ограниченного числа пациентов изучались дозы 160 мг один раз в день в течение 3 дней и 100 мг один 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 (превышавшую верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза).

Лечение

Специфического антидота на случай передозировки нет. При подозрении на передозировку необходимо отменить препарат Афатиниб Фармасинтез 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 (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.

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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После применения афатиниба 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 афатиниба 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 $AUC_{0-\infty}$).

Распределение

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).

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 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 выводимой дозы. Конечный период полувыведения составляет 37 часов. Равновесная концентрация афатиниба в плазме достигается в течение 8 дней после многократного применения афатиниба.

Почечная недостаточность

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.

При исследовании сравнения экспозиции афатиниба после однократного приема афатиниба 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 афатиниба у пациентов со СКФ <15 мл/мин или пациентов, находящихся на диализе, не проводилось.

Печеночная недостаточность

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.

Возраст

Значимого влияния возраста (диапазон: 28–87 лет) на фармакокинетику афатиниба не установлено.

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 в отношении массы тела) была на 15 % выше, чем у мужчин.

Раса

Статистически значимого различия фармакокинетики афатиниба между различными расами не отмечалось.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактоза (безводная)

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный (безводный)

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка*

Афатиниб Фармасинтез, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Готовая пленочная оболочка (белая)

или

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Титана диоксид (E171)

Коповидон

Тальк

Афатиниб Фармасинтез, 30 мг, 40 мг и 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Готовая пленочная оболочка (белая)

или

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Титана диоксид (E171)

Коповидон

Тальк

Краситель индигокармин (E132)

* может использоваться как готовая пленочная оболочка (являющаяся коммерчески доступным продуктом), так и сборная пленочная оболочка, идентичная вышеуказанному составу, с добавлением красителя для получения необходимого цвета и оттенка таблетки, определенного спецификацией.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке производителя (пачке картонной) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 7 или 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 или 30 таблеток вместе с пакетиком влагопоглотителя помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Промежуточная упаковка лекарственного препарата

По 1 или 4 контурные ячейковые упаковки №7 вместе с пакетиком влагопоглотителя помещают в пакет термосвариваемый из буфлена или фольги ламинированной или из полимерных материалов. На пакет наносят маркировку методом печати.

По 3 контурные ячейковые упаковки №10 вместе с пакетиком влагопоглотителя помещают в пакет термосвариваемый из буфлена или фольги ламинированной или из полимерных материалов. На пакет наносят маркировку методом печати.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 пакету термосвариваемому вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги с маркировкой. На пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги с маркировкой. На пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

Пачки помещают в групповую упаковку.

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 «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: 8 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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