

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГИОТРИФ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ГИОТРИФ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ГИОТРИФ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ГИОТРИФ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: афатиниб

ГИОТРИФ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 123,86 мг (см. раздел 4.4.).

ГИОТРИФ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 185,79 мг (см. раздел 4.4.).

ГИОТРИФ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 247,72 мг (см. раздел 4.4.).

ГИОТРИФ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг афатиниба (в виде дималеата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 309,65 мг (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ГИОТРИФ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной

оболочкой от белого до слабо желтоватого цвета, на поперечном разрезе ядро почти белого цвета, с гравировкой символа компании Берингер Ингельхайм на одной стороне и «Т20» на другой стороне таблетки.

ГИОТРИФ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, на поперечном разрезе ядро почти белого цвета, с гравировкой символа компании Берингер Ингельхайм на одной стороне и «Т30» на другой стороне таблетки.

ГИОТРИФ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, на поперечном разрезе ядро почти белого цвета, с гравировкой символа компании Берингер Ингельхайм на одной стороне и «Т40» на другой стороне таблетки.

ГИОТРИФ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, на поперечном разрезе ядро почти белого цвета, с гравировкой символа компании Берингер Ингельхайм на одной стороне и «Т50» на другой стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

ГИОТРИФ показан к применению в качестве монотерапии у взрослых 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 ГИОТРИФ следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Статус мутации EGFR должен быть установлен до начала лечения препаратом ГИОТРИФ.

Режим дозирования

Рекомендованная доза составляет 40 мг один раз в сутки.

Данный лекарственный препарат следует применять вне зависимости от приема пищи. Пищу не следует принимать как минимум за **3 часа** до и как минимум в течение **1 часа** после приема данного лекарственного препарата (см. разделы 4.5 и 5.2).

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, рекомендуемая доза 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 (21 день для НМЛР с мутацией EGFR и 28 дней для плоскоклеточного НМРЛ), 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 СТСАЕ 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 рассмотреть окончательную отмену препарата.

Если у пациента развиваются острые или усиливаются хронические респираторные симптомы, следует принимать во внимание возможность развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ). В этих случаях ГИОТРИФ должен временно отменяться до получения результатов обследования. Если наличие ИЗЛ 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.

Применение ингибиторов P-гликопротеина (P-gp)

Если есть необходимость в применении ингибиторов P-gp, их следует принимать с отсроченным по времени дозированием, то есть дозу ингибитора P-gp и прием препарата ГИОТРИФ следует максимально разнести по времени. Это означает предпочтительный промежуток 6 часов (для ингибиторов P-gp, применяемых два раза в сутки) или 12 часов (для ингибиторов P-gp, применяемых один раз в сутки) от времени приема препарата ГИОТРИФ (см. раздел 4.5.).

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 (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²), средней (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) или тяжелой (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) 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 лекарственного препарата ГИОТРИФ у пациентов со значением СКФ <15 мл/мин/1,73 м² 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 ГИОТРИФ 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 ГИОТРИФ у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Применение препарата ГИОТРИФ у детей и подростков не было обосновано клиническими исследованиями с участием пациентов детского возраста, и поэтому применение препарата не рекомендуется.

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 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

Во время терапии препаратом ГИОТРИФ была зарегистрирована диарея, в том числе тяжелая (см. раздел 4.8). Диарея может приводить к обезвоживанию как при наличии

нарушения функции почек, так и без него, что в редких случаях может завершиться летальным исходом. Диарея обычно возникала в течение первых 2 недель лечения. Диарея 3-й степени часто возникала в первые 6 недель лечения.

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

У пациентов, получавших данный лекарственный препарат, отмечались сыпь/акне (см. раздел 4.8). Как правило, сыпь проявляется в виде незначительных или умеренных эритематозных или угреподобных высыпаний и может возникать или усугубляться в участках, подвергаемых воздействию солнечных лучей. Пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитный крем. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотики) облегчает терапию препаратом ГИОТРИФ. Пациентам с тяжелыми кожными реакциями может также потребоваться временное прерывание терапии, снижение дозы (см. раздел 4.2), дополнительное терапевтическое вмешательство и направление к специалисту с опытом в лечении таких реакций со стороны кожи. Были зарегистрированы буллезные, сопровождающиеся волдырями и эксфолиативные поражения кожи, включая редкие случаи, указывающие на развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Терапию данным лекарственным препаратом следует прервать или прекратить, если у пациента возникнут тяжелые буллезные, сопровождающиеся пузырями и эксфолиативные поражения кожи (см. раздел 4.8).

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 заболевания легких (ИЗЛ)

Сообщалось о развитии ИЗЛ или ИЗЛ-подобных состояний (таких как легочная инфильтрация, пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, аллергический альвеолит), включая фатальные, у пациентов, принимавших афатиниб для лечения НМРЛ. Ассоциированные с препаратом ИЗЛ-подобные нежелательные явления наблюдались у 0,7 % пациентов, принимавших ГИОТРИФ во время клинических исследований (включая 0,5 % пациентов с ≥ 3 степени тяжести по СТСАЕ). Исследований у пациентов с наличием ИЗЛ в анамнезе не проводилось

Значительные нарушения функции печени

Печеночная недостаточность, в том числе с летальным исходом, была зарегистрирована во время терапии данным препаратом у менее чем 1 % пациентов. У таких пациентов искажающие факторы включали ранее диагностированное заболевание печени и/или сопутствующие заболевания, связанные с прогрессированием основного злокачественного заболевания. Пациентам с ранее диагностированным заболеванием печени рекомендовано периодически проводить функциональные пробы печени. В базовых исследованиях наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) 3-й степени у 2,4 % (LUX-Lung 3) и 1,6 % (LUX-Lung 8) пациентов с нормальными показателями функции печени исходно при применении препарата в дозе 40 мг/сутки. В LUX-Lung 3 повышение активности АЛТ/АСТ 3-й степени были примерно в 3,5 раза выше у пациентов с отклонениями показателей функции печени исходно. Случаи повышения активности АЛТ/АСТ 3-й степени не наблюдались у пациентов с отклонениями показателей функции печени исходно в LUX-Lung 8 (см. раздел 4.8). У пациентов со снижением функции печени может потребоваться прерывание терапии (см. раздел 4.2). У пациентов с развитием тяжелого нарушения функции печени на фоне терапии препаратом ГИОТРИФ лечение следует прекратить.

Перфорации ЖКТ

Во время терапии препаратом ГИОТРИФ 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, одновременным применением таких препаратов, как кортикостероиды, НПВП или антиангиогенные средства, язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта и дивертикулезом в анамнезе, возрастом или метастазами в кишечнике в местах перфорации. У пациентов, у

которых развивается перфорация органов желудочно-кишечного тракта при применении препарата ГИОТРИФ, 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 ГИОТРИФ нужно прервать или прекратить. Необходимо тщательно взвесить пользу и риск продолжения лечения. У пациентов с кератитом, язвенным кератитом или выраженной сухостью глаз в анамнезе ГИОТРИФ 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. ГИОТРИФ 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 ГИОТРИФ не изучался. У пациентов с факторами риска заболеваний сердца и заболеваниями, которые могут нарушать фракцию выброса левого желудочка, перед назначением препарата ГИОТРИФ 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

Совместный прием с сильными индукторами гликопротеина-Р может снижать экспозицию афатиниба (см. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

Препарат ГИОТРИФ содержит лактозу. Пациентам с непереносимостью галактозы, синдромом нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицитом лактазы следует применять препарат с осторожностью.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия с системами транспорта препарата

Влияние ингибиторов P-гр и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) на афатиниб

На основании данных, полученных *in vitro*, установлено, что афатиниб является субстратом для гликопротеина-P и BCRP. При применении сильного ингибитора P-гр и BCRP ритонавира (200 мг два раза в сутки в течение 3 дней) за 1 час до однократной дозы препарата ГИОТРИФ 20 мг экспозиция афатиниба повышалась на 48 % (площадь под кривой ($AUC_{0-\infty}$)) и 39 % (максимальная концентрация в плазме крови (C_{max})). Напротив, при применении ритонавира одновременно или через 6 часов после приема препарата ГИОТРИФ 40 мг относительная биодоступность афатиниба составляла 119 % ($AUC_{0-\infty}$), 104 % (C_{max}) и 111 % ($AUC_{0-\infty}$) и 105 % (C_{max}), соответственно. Таким образом, рекомендуется применять сильные ингибиторы P-гр (в том числе, в частности, ритонавир, циклоспорин А, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) с отсроченным по времени дозированием, предпочтительно с интервалом в 6 часов и 12 часов от приема препарата ГИОТРИФ (см. раздел 4.2.).

Влияние индукторов P-гр на афатиниб

Предварительная терапия рифампицином (600 мг один раз в сутки в течение 7 дней), сильным индуктором P-гр, снижала экспозицию афатиниба в плазме крови на 34 % ($AUC_{0-\infty}$) и 22 % (C_{max}) после однократного введения препарата ГИОТРИФ в дозе 40 мг. Сильные индукторы P-гр (включая, помимо прочего, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)) могут снижать экспозицию афатиниба (см. раздел 4.4).

Влияние афатиниба на субстраты P-гр

По данным исследований *in vitro* афатиниб является умеренным ингибитором P-гр. Однако на основании клинических данных маловероятно, что терапия препаратом ГИОТРИФ приводит к изменениям концентраций других субстратов P-гр в плазме крови.

Взаимодействия с BCRP

Исследования *in vitro* показали, что афатиниб является субстратом и ингибитором переносчика BCRP. Афатиниб способен увеличивать биодоступность пероральных субстратов BCRP (включая, в частности, розувастатин и сульфасалазин).

Влияние приема пищи на афатиниб

Одновременный прием пищи с высоким содержанием жира и препарата ГИОТРИФ приводил к значимому снижению экспозиции афатиниба примерно на 50 % для показателя C_{max} и 39 % для показателя $AUC_{0-\infty}$. Данный лекарственный препарат следует применять отдельно от приема пищи (см. разделы 4.2 и 5.2).

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

С точки зрения механизма действия все лекарственные средства, воздействующие на EGFR, потенциально могут нанести вред плоду.

В исследованиях афатиниба на животных не было выявлено прямой или косвенной репродуктивной токсичности препарата. 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. Однако системная экспозиция, достигаемая у животных, находилась в том же диапазоне либо была ниже уровней, наблюдаемых у человека (см. раздел 5.3.).

Отсутствуют или ограничены данные о применении лекарственного препарата у беременных женщин. Таким образом, риск для людей неизвестен. Если ГИОТРИФ используется во время беременности, или если беременность развивается во время использования препарата ГИОТРИФ, 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 ГИОТРИФ 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

Препарат ГИОТРИФ оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Во время лечения препаратом ГИОТРИФ возможно развитие нежелательных реакций со стороны органа зрения (конъюнктивит, сухость глаз, кератит) (см. раздел 4.8.), которые могут влиять на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Виды нежелательных реакций в целом были обусловлены ингибирующим воздействием афатиниба на EGFR. Краткий обзор всех нежелательных реакций приведен в таблице ниже. Наиболее частые нежелательные реакции включали диарею и нежелательные реакции со стороны кожи (см. раздел 4.4), а также стоматит и паронихию.

В целом снижение дозы (см. раздел 4.2) приводило к снижению частоты распространенных нежелательных реакций.

У пациентов, получавших препарат ГИОТРИФ один раз в сутки в дозе 40 мг, снижение дозы вследствие нежелательных реакций имело место у 57 % пациентов в исследовании LUX-Lung 3 и у 25 % пациентов в исследовании LUX-Lung 8. Отмена терапии вследствие диареи и сыпи/акне имела место у 1,3 % и 0 % пациентов в исследовании LUX-Lung 3 и у 3,8 % и 2,0 % пациентов в исследовании LUX-Lung 8, соответственно.

ИЗЛ-подобные нежелательные реакции были зарегистрированы у 0,7 % пациентов, получавших афатиниб. Были зарегистрированы буллезные, сопровождающиеся пузырями и эксфолиативные поражения кожи, включая редкие случаи, указывающие на развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, хотя в данных случаях могла иметь место альтернативная этиология (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$;

<1/100); редко ($\geq 1/10000$; <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Система органов	Нежелательные реакции	Частота возникновения
<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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	носовое кровотечение	очень часто
	ринорея	часто
	интерстициальная болезнь легких	нечасто
	одышка*, кашель*, пневмонит*, острый респираторный дистресс-синдром*	частота неизвестна
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	диарея, тошнота, рвота, стоматит	очень часто
	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 сердца</i>	сердечная недостаточность*	частота неизвестна
<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>Инфекции и инвазии</i>	паронихия	очень часто
	цистит	часто
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	снижение аппетита	очень часто
	обезвоживание, гипокалиемия	часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	пиретическая реакция	часто
	утомляемость*	частота неизвестна
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	уменьшение веса	часто
	анемия*, нейтропения*, повышение активности щелочной фосфатазы*	частота неизвестна

*- данные нежелательные реакции наблюдались при проведении клинических исследований, однако связь с приемом препарата ГИОТРИФ 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:

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Казахстан:

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

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

Телефон: + 7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

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 ГИОТРИФ 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

Абберрантная передача сигналов ErbB, запускаемая мутациями рецепторов и/или амплификацией и/или сверхэкспрессией лиганда рецептора, способствует возникновению злокачественного фенотипа. Мутация в EGFR определяет конкретный молекулярный подтип рака легкого.

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. Опухоли НМРЛ с частыми активирующими мутациями EGFR (Del 19, L858R) и некоторыми более редкими мутациями EGFR в экзоне 18 (G719X) и экзоне 21 (L861Q) особенно чувствительны к афатинибу в доклинических и клинических условиях. При опухолях НМРЛ с инсерционными мутациями в экзоне 20 отмечалась ограниченная доклиническая и/или клиническая активность.

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. По результатам доклинических исследований было высказано предположение о других потенциальных механизмах резистентности к афатинибу, тогда как в клинических исследованиях наблюдалась амплификация гена MET.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение препарата ГИОТРИФ у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутациями EGFR

LUX-Lung 3

При терапии первой линии эффективность и безопасность препарата ГИОТРИФ у пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией EGFR (стадии IIIB или IV) оценивали в рамках международного рандомизированного многоцентрового открытого исследования. Пациенты прошли скрининг на наличие 29 разных мутаций EGFR с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) (TheraScreen®: EGFR29, набор для диагностики мутаций, Qiagen Manchester Ltd). Пациенты были рандомизированы (2:1) для получения препарата ГИОТРИФ 40 мг один раз в сутки или до 6 курсов пеметрекседа/цисплатина. Среди рандомизированных пациентов 65 % были женского пола, медиана возраста составляла 61 год, исходный статус ECOG (шкала для оценки общего состояния пациента и его способности выполнять повседневные действия - Eastern Cooperative Oncology Group) составлял 0 (39 %) или 1 (61 %), 26 % были европеоидной расы, 72 % — монголоидной расы. У 89 % пациентов были распространенные мутации EGFR (Del 19 или L858R).

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП) по данным независимого анализа; вторичные конечные точки включали общую выживаемость и частоту объективного ответа. На момент анализа, 14 ноября 2013 г., у 176 пациентов (76,5 %) в группе афатиниба и 70 пациентов (60,9 %) в группе химиотерапии возникло явление, связанное с анализом ВБП, т. е. прогрессирование заболевания по данным централизованного независимого анализа смертности. Результаты оценки эффективности показаны на Рис. 1, в Таблицах 1 и 2.

LUX-Lung 6

Эффективность и безопасность применения препарата ГИОТРИФ у пациентов монголоидной расы с местно-распространенной или метастатической аденокарциномой легкого IIIB/IV стадии с мутацией EGFR оценивали в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании. Как и в исследовании LUX-Lung 3, пациенты, ранее не получавшие терапию по НМРЛ, прошли скрининг на наличие EGFR с использованием TheraScreen®: EGFR29, набор для диагностики мутаций (Qiagen Manchester Ltd). Среди рандомизированных пациентов 65 % были женского пола, медиана возраста составляла 58 лет, все пациенты принадлежали к монголоидной расе. Пациенты с распространенными мутациями EGFR составляли 89 % от популяции исследования.

Первичной конечной точкой была ВБП согласно оценке в центральном независимом анализе; вторичные конечные точки включали ОВ и ЧОО (частота объективного ответа). Оба исследования показали существенное увеличение ВБП у пациентов с мутацией EGFR, получавших препарат ГИОТРИФ по сравнению с химиотерапией. Результаты оценки эффективности показаны на Рис. 1 (LUX-Lung 3) и в Таблицах 1 и 2 (LUX-Lung 3 и 6). В таблице ниже приведены результаты в подгруппах пациентов с двумя распространенными мутациями EGFR — Del 19 и L858R.

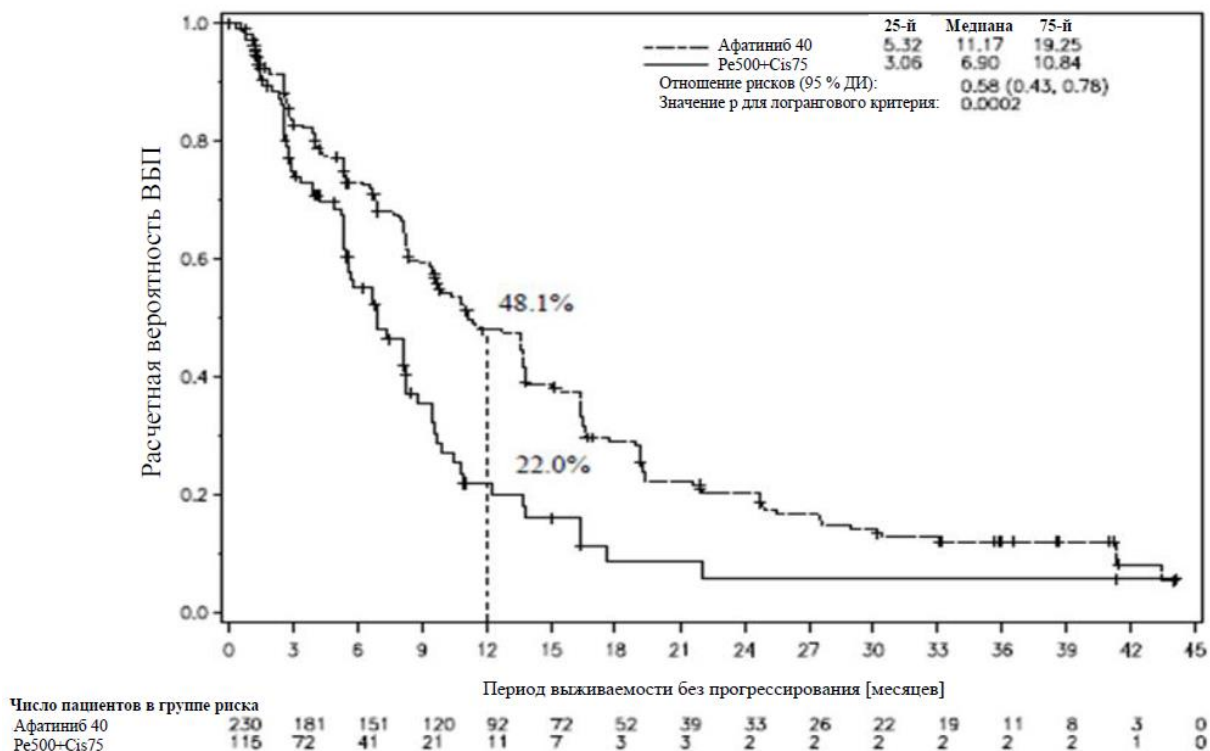


Рис. 1 Кривая Каплана-Мейера для ВБП при независимой оценке по группам лечения в исследовании LUX-Lung 3 (общая популяция)

Таблица 1. Результаты оценки эффективности применения препарата ГИОТРИФ в сравнении с комбинациями пеметрексед/цисплатин (LUX-Lung 3) и гемцитабин/цисплатин (LUX-Lung 6) (независимый анализ)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	ГИОТРИФ (N=230)	Пеметрексед/ Цисплатин (N=115)	ГИОТРИФ (N=242)	Гемцитабин/ Цисплатин (N=122)
Выживаемость без прогрессирования заболевания Месяцы (медиана)	11,2	6,9	11,0	5,6
Отношение рисков (ОР)	0,58		0,28	

(95 % ДИ)	(0,43-0,78)		(0,20-0,39)	
Значение p^1	0,0002		<0,0001	
ВБП за 1 г	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Частота объективного ответа (ПО+ЧО) ²	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Отношение шансов (ОШ) (95 % ДИ)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
Значение p^1	<0,0001		<0,0001	
Общая выживаемость (ОВ) Месяцы (медиана)	28,2	28,2	23,1	23,5
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
Значение p^1	0,3850		0,6137	

¹ значение p для ВБП/ОВ на основании стратифицированного лог-рангового критерия;
 значение p для частоты объективного ответа на основании логистической регрессии.

² ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ.

Таблица 2. Результаты оценки эффективности применения препарата ГИОТРИФ с точки зрения ВБП и ОВ в сравнении с комбинациями пеметрексед/цисплатин (LUX-Lung 3) и гемцитабин/цисплатин (LUX-Lung 6) в предварительно сформированных подгруппах по мутациям EGFR Del 19 и L858R (независимый анализ)

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
Del19	ГИОТРИФ (N=112)	Пеметрексед/ Цисплатин (N=57)	ГИОТРИФ (N=124)	Гемцитабин/ Цисплатин (N=62)
Выживаемость без прогрессирования заболевания Месяцы (медиана)	13,8	5,6	13,1	5,6
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
Значение p^1	<0,0001		<0,0001	
Общая выживаемость (ОВ) Месяцы (медиана)	33,3	21,1	31,4	18,4
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Значение p^1	0,0015		0,0229	
L858R	ГИОТРИФ (N = 91)	Пеметрексед/ Цисплатин (N=47)	ГИОТРИФ (N = 92)	Гемцитабин/ Цисплатин (N=46)

Выживаемость без прогрессирования заболевания Месяцы (медиана)	10,8	8,1	9,6	5,6
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	0,75 (0,48-1,19)	0,31 (0,19-0,52)		
Значение p^1	0,2191	<0,0001		
Общая выживаемость (ОВ) Месяцы (медиана)	27,6	40,3	19,6	24,3
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	1,30 (0,80-2,11)	1,22 (0,81-1,83)		
Значение p^1	0,2919	0,3432		

¹ Значение p для ВБП/ОВ на основании стратифицированного лог-рангового критерия.

В предварительно сформированной подгруппе распространенных мутаций (Del 19 и L858R в комбинации) при применении препарата ГИОТРИФ и химиотерапии медиана ВБП составляла 13,6 месяца в сравнении с 6,9 месяца (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,35-0,66; $p<0,0001$; N=307) в исследовании LUX-Lung 3 и 11,0 месяца в сравнении с 5,6 месяца (ОР 0,24; 95 % ДИ 0,17-0,35; $p<0,0001$; N=324) в LUX-Lung 6, соответственно.

Эффективность с точки зрения ВБП сопровождалась облегчением симптомов заболевания и увеличением времени до усугубления состояния (см. Таблица 3). Средние показатели общего качества жизни, общего состояния здоровья и показателей физического, ролевого, когнитивного, социального и эмоционального функционирования в динамике были заметно лучше при терапии препаратом ГИОТРИФ.

Таблица 3. Результаты, обусловленные симптомами, при применении препарата ГИОТРИФ в сравнении с химиотерапией LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3		
	Кашель	Одышка	Боль
% пациентов с улучшением ^a	67 % и 60 %; $p=0,2133$	65 % и 50 %; $p=0,0078$	60 % и 48 %; $p=0,0427$
Замедление медианы времени до усугубления (месяцы) ^{a,b}	27,0 и 8,0 ОР 0,60; $p=0,0062$	10,4 и 2,9 ОР 0,68; $p=0,0129$	4,2 и 3,1 ОР 0,83; $p=0,1882$
LUX-Lung 6			
	Кашель	Одышка	Боль
% пациентов с улучшением ^a	76 % и 55 %; $p=0,0003$	71 % и 48 %; $p<0,0001$	65 % и 47 %; $p=0,0017$

Замедление медианы времени до усугубления (месяцы) ^{a,b}	31,1 и 10,3 ОР 0,46; p=0,0001	7,7 и 1,7 ОР 0,53; p<0,0001	6,9 и 3,4 ОР 0,70; p=0,0220
---	----------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

^a значения, представленные при терапии препаратом ГИОТРИФ, в сравнении с химиотерапией, значение p было основано на логистической регрессии.

^b значение p для времени до усугубления на основании стратифицированного лог-рангового критерия.

LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 — несравнительное исследование II фазы у 129 пациентов, ранее не получавших лечение ИТК (ингибиторы тирозинкиназы) EGFR, с аденокарциномой легкого IIIВ или IV стадии с мутациями EGFR. Пациенты были включены для получения первой линии терапии (N = 61) или второй линии терапии (N = 68) (т. е. после неэффективности одной предшествующей схемы химиотерапии). У 61 пациента, получавшего первую линию терапии, подтвержденная ЧОО составляла 65,6 %, ЧКЗ (частота контроля заболевания) — 86,9 % согласно результатам независимого анализа. Медиана ВБП составляла 12,0 месяца по результатам независимого анализа. Эффективность была одинаково высокой в группе пациентов, ранее получавших химиотерапию (N = 68; ЧОО 57,4 %; медиана ВБП согласно независимому анализу — 8 месяцев). Измененная медиана ОВ при первой и второй линиях терапии составляла 31,7 месяца и 23,6 месяца, соответственно.

LUX-Lung 7

LUX-Lung 7 — рандомизированное международное открытое исследование IIb фазы, в котором изучали эффективность и безопасность препарата ГИОТРИФ у пациентов с местно-распространенной или метастатической аденокарциномой легкого (стадия IIIВ или IV) с мутациями EGFR при первой линии терапии. Пациенты прошли скрининг на наличие активирующих мутаций EGFR (Del 19 и/или L858R) с использованием набора TheraScreen® EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Пациенты (N = 319) были рандомизированы (1:1) для получения препарата ГИОТРИФ 40 мг внутрь один раз в сутки (N = 160) или гефитиниба 250 мг внутрь один раз в сутки (N = 159). Рандомизация была стратифицирована в соответствии со статусом мутаций EGFR (Del 19; L858R) и наличием метастазов в головной мозг (да; нет).

Среди рандомизированных пациентов 62 % были женского пола, медиана возраста составляла 63 года, 16 % пациентов имели метастазы в головной мозг, исходный статус ECOG составлял 0 (31 %) или 1 (69 %), 57 % были монголоидной расы, 43 % — немонголоидной. У пациентов были получены образцы опухолевой ткани с мутацией

EGFR, классифицированной как делеция экзона 19 (58 %) или замена экзона 21 L858R (42 %).

Комбинированные первичные конечные точки включали ВБП согласно независимому анализу и ОВ. К вторичным конечным точкам относились ЧОО и ЧКЗ. ГИОТРИФ существенно увеличивал ВБП и ЧОО у пациентов с мутацией EGFR по сравнению с gefitinibом. Результаты оценки эффективности приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Результаты оценки эффективности препарата ГИОТРИФ в сравнении с gefitinibом (LUX-Lung 7) согласно первичному анализу, проведенному в августе 2015 г

	ГИОТРИФ (N=160)	Гefитиниб (N=159)	Отношение рисков/ Отношение шансов (95 % ДИ) Значение p²
Медиана ВБП (месяцы), общая популяция исследования	11,0	10,9	ОР 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
Показатель ВБП за 18 месяцев	27 %	15 %	
Показатель ВБП за 24 месяца	18 %	8 %	
Медиана ОВ (месяцы) ¹ , общая популяция исследования	27,9	24,5	ОР 0,86 (0,66, 1,12) 0,2580
Статус «жив» через 18 месяцев	71 %	67 %	
Статус «жив» через 24 месяца	61 %	51 %	
Частота объективного ответа (ПО+ЧО) ³	70 %	56 %	ОШ 1,87 (1,12, 2,99) 0,0083

¹ Результаты оценки ОВ на основании первичного анализа ОВ по состоянию на апрель 2016 года при частоте явлений 109 (68,1 %) и 117 (73,6 %) в группах препаратов ГИОТРИФ и gefitinib соответственно.

² Значение p для ВБП/ОВ на основании стратифицированного лог-рангового критерия; значение p для частоты объективного ответа на основании стратифицированной логистической регрессии.

³ ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ.

Отношение рисков ВБП для пациентов с мутациями DEL 19 и мутациями L858R составляло 0,76 (95 % ДИ [0,55, 1,06]; p = 0,1071) и 0,71 (95 % ДИ [0,47, 1,06]; p = 0,0856), соответственно, для афатиниба в сравнении с gefitinibом.

Анализ эффективности препарата ГИОТРИФ у пациентов с мутациями EGFR, которым ранее не проводилось лечение ИТК EGFR (LUX-Lung 2, -3 и -6)

В трех клинических исследованиях препарата ГИОТРИФ с проспективным генотипированием опухоли (исследования III фазы LUX-Lung 3 и -6 и несравнительное исследование II фазы LUX-Lung 2) был проведен анализ данных, полученных от 75 пациентов, ранее не получавших ИТК EGFR, с распространенной (стадии IIb-IV) аденокарциномой легкого и нечастыми мутациями EGFR, которые определялись как все мутации, кроме Del 19 и L858R. Пациенты получали ГИОТРИФ в дозе 40 мг (все три исследования) или 50 мг (LUX-Lung 2) внутрь один раз в сутки.

У пациентов с опухолями с мутацией по типу замены G719X (N=18), L861Q (N=16) или S768I (N=8) подтвержденная ЧОО составляла 72,2 %, 56,3 %, 75,0 %, соответственно, а медиана продолжительности ответа составляла 13,2 месяца, 12,9 месяца и 26,3 месяца, соответственно.

У пациентов с опухолями с вставкой экзона 20 (N = 23) подтвержденная ЧОО составляла 8,7 %, а медиана продолжительности ответа — 7,1 месяца. У пациентов с опухолями с мутациями T790M de novo (N = 14) подтвержденная ЧОО составляла 14,3 %, а медиана продолжительности ответа составляла 8,3 месяца.

Применение препарата ГИОТРИФ у пациентов с НМРЛ плоскоклеточной гистологии

Эффективность и безопасность препарата ГИОТРИФ в качестве второй линии терапии у пациентов с распространенным НМРЛ плоскоклеточной гистологии изучали в рамках рандомизированного открытого исследования III фазы LUX-Lung 8. Пациентов, которые получили не менее 4 курсов химиотерапии препаратами платины в качестве первой линии терапии, впоследствии рандомизировали в соотношении 1:1 в группы ежедневного применения препарата ГИОТРИФ в дозе 40 мг или эрлотиниба в дозе 150 мг до наступления прогрессирования заболевания. Рандомизация была стратифицирована по расе (выходцы из Восточной Азии в сравнении с выходцами из других регионов). Первичной конечной точкой была ВБП; ОВ являлась вторичной конечной точкой. Другие вторичные конечные точки включали ЧОО, ЧКЗ, изменение размера опухоли и HRQOL.

Среди 795 пациентов, рандомизированных в исследование, большинство было мужского пола (84 %), европеоидной расы (73 %), курило в настоящее время или в прошлом (95 %) и имело исходный статус ECOG 1 (67 %) и ECOG 0 (33 %).

Применение препарата ГИОТРИФ в качестве второй линии терапии увеличивало ВБП и ОВ у пациентов с НМРЛ плоскоклеточной гистологии по сравнению с эрлотинибом.

Результаты оценки эффективности во время первичного анализа ОВ, включая всех рандомизированных пациентов, приведены в Таблице 5 и на Рис. 2.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности при применении препарата ГИОТРИФ в сравнении с эрлотинибом в LUX-Lung 8 согласно первичному анализу ОВ, включая всех рандомизированных пациентов

	ГИОТРИФ (N = 398)	Эрлотиниб (n = 397)	Отношение рисков/ Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение p²
ВБП				
Месяцы (медиана)	2,63	1,94	ОР 0,81 (0,69, 0,96)	0,0103
ОВ				
Месяцы (медиана)	7,92	6,77	ОР 0,81 (0,69, 0,95)	0,0077
Статус «жив» через 12 месяцев	36,4 %	28,2 %		
Статус «жив» через 18 месяцев	22,0 %	14,4 %		
Частота объективного ответа (ПО+ЧО)¹	5,5 %	2,8 %	ОШ 2,06 (0,98, 4,32)	0,0551
Длительность ответа				
Месяцы (медиана)	7,29	3,71		

¹ ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ.

² Значение p для ВБП/ОВ на основании стратифицированного лог-рангового критерия; значение p для частоты объективного ответа на основании логистической регрессии. Отношение рисков для общей выживаемости у пациентов < 65 лет составляло 0,68 (95 % ДИ 0,55, 0,85), а у пациентов ≥ 65 лет — 0,95 (95 % ДИ 0,76, 1,19).

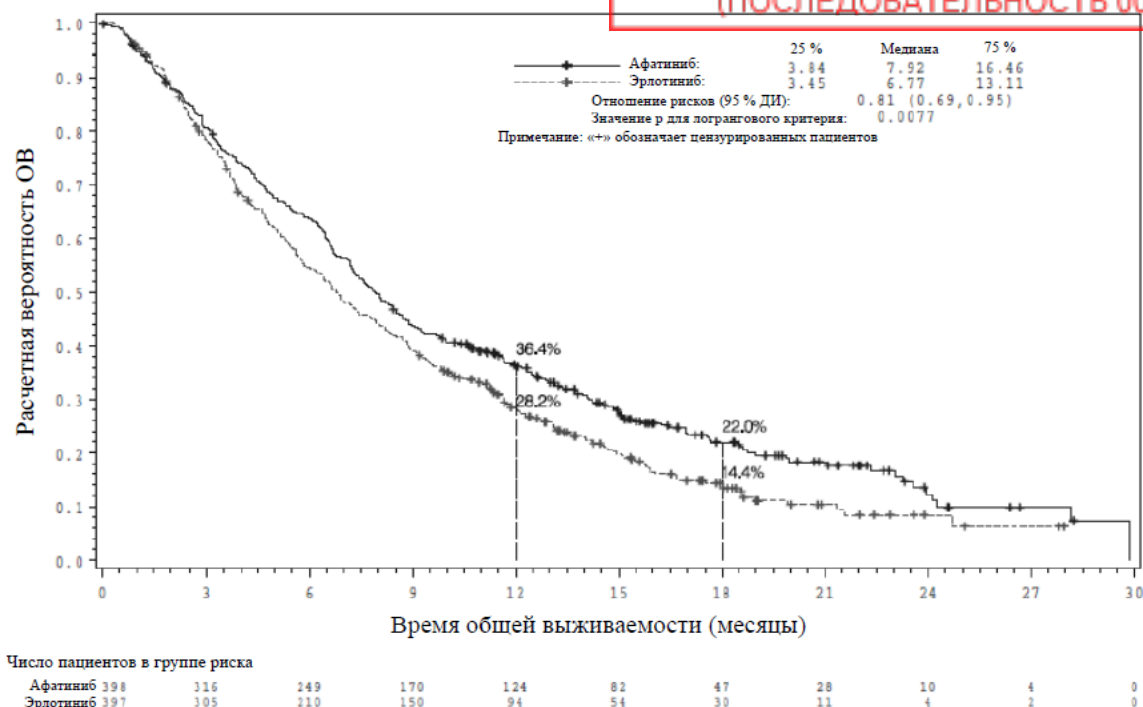


Рис 2. Кривая Каплана-Мейера для ОВ по группам лечения в исследовании LUX-Lung 8

Эффективность с точки зрения ВБП сопровождалась облегчением симптомов заболевания и увеличивала время до усугубления (см. Таблицу 6).

Таблица 6. Результаты, обусловленные симптомами, при применении препарата ГИОТРИФ в сравнении с эрлотинибом в исследовании LUX-Lung 8 (EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13)

	Кашель	Одышка	Боль
% пациентов с улучшением ^{a,c}	43 % и 35 %; p = 0,0294	51 % и 44 %; p = 0,0605	40 % и 39 %; p = 0,7752
Увеличение времени до ухудшения (месяцев) ^{b,c}	4,5 и 3,7 ОР 0,89; p = 0,2562	2,6 и 1,9 ОР 0,79; p = 0,0078	2,5 и 2,4 ОР 0,99; p = 0,8690

^a значения, представленные при терапии препаратом ГИОТРИФ, в сравнении с эрлотинибом, значение p было основано на логистической регрессии.

^b значение p для времени до усугубления на основании стратифицированного логрангового критерия.

^c для значений p не делали поправку на множественность.

Эффективность при опухолях с отсутствием мутаций EGFR не установлена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 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 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. Таким образом, равновесные концентрации афатиниба в плазме достигались в течение 8 дней после многократного применения афатиниба, что приводило к кумуляции в 2,77 раза ($AUC_{0-\infty}$) и 2,11 раза ($C_{\max}$). У пациентов, получавших афатиниб более 6 месяцев, конечный период полувыведения составлял 344 ч.

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 $AUC_{\tau,ss}$) 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.

Почечная недостаточность

Через почки выводится менее 5 % от однократной дозы афатиниба. Экспозицию афатиниба у пациентов с нарушением функции почек сравнивали с таковой у здоровых добровольцев после однократной дозы препарата ГИОТРИФ 40 мг.

При исследовании сравнения экспозиции 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/1,73м² 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/1,73м²) 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/1,73м²), средней (СКФ 30-59 мл/мин/1,73м²) или тяжелой (СКФ 15-29 мл/мин/1,73м²) почечной недостаточностью, однако рекомендуется вести наблюдение за пациентами с тяжелой почечной недостаточностью. Исследований применения препарата ГИОТРИФ у пациентов с СКФ <15 мл/мин или пациентов, находящихся на диализе, не проводилось.

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.

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.

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.

Дети

После приема 80 % взрослой дозы согласно площади поверхности тела, фармакокинетический профиль у детей в возрасте от 2 до 18 лет был сопоставим с таковым у взрослых.

Другая информация по лекарственным взаимодействиям

Взаимодействия с системами транспорта препаратов

Данные *in vitro* показали, что лекарственные взаимодействия с афатинибом, обусловленные подавлением переносчиков OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 и OCT3, маловероятны.

Взаимодействия с ферментами цитохрома P450 (CYP)

У человека было обнаружено, что катализируемые ферментами метаболические реакции играют незначительную роль в метаболизме афатиниба. Примерно 2 % от дозы афатиниба метаболизировалось с участием FM03, а показатель N-деметилования, зависящего от CYP3A4, был слишком низким и не поддавался количественному определению. Афатиниб не является ингибитором или индуктором ферментов CYP.

Таким образом, маловероятно, что данный лекарственный препарат вступает во взаимодействие с другими препаратами, которые модулируют или метаболизируются с участием ферментов CYP.

Влияние подавления УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) на афатиниб

Данные *in vitro* показали, что лекарственные взаимодействия с афатинибом вследствие подавления UGT1A1 считаются маловероятными.

5.3. Данные доклинической безопасности

При однократном введении препарата перорально мышам и крысам был показан низкий токсический потенциал афатиниба. В исследованиях токсичности при многократном пероральном введении до 26 недель у крыс или 52 недель у карликовых свиней были отмечены в основном эффекты со стороны кожи (кожные изменения, атрофия эпителия и фолликулит у крыс), желудочно-кишечного тракта (диарея, эрозии желудка, эпителиальная атрофия у крыс и карликовых свиней) и почек (папиллярный некроз у крыс). В зависимости от характера изменений они имели место при показателях экспозиции ниже, в пределах или выше клинически значимых уровней. Кроме того, в различных органах у животных обоих видов отмечалась атрофия, обусловленная фармакодинамическими свойствами.

Токсическое воздействие на репродуктивную функцию

Из-за особенностей механизма действия все препараты, воздействующие на EGFR, в том числе ГИОТРИФ, могут оказывать пагубное воздействие на плод. В исследованиях эмбриофетотоксичности афатиниба не было выявлено признаков тератогенности. Соответствующая общая системная экспозиция (AUC) была либо незначительно выше (в 2,2 раза у крыс), либо ниже (в 0,3 раза у кроликов) в сравнении с уровнями у человека. Меченый радиоактивным изотопом афатиниб, вводимый перорально крысам на 11-й день лактации, выделялся у самок с грудным молоком.

Исследование фертильности у самцов и самок крыс, получавших афатиниб до максимальной переносимой дозы, не выявило существенного влияния на фертильность. Общая системная экспозиция (AUC₀₋₂₄) у самцов и самок крыс была в тех же пределах, что и у человека, или ниже (в 1,3 раза и 0,51 раза, соответственно).

В исследовании на крысах, получавших афатиниб до максимальной переносимой дозы, не было обнаружено существенного влияния на пре- и постнатальное развитие. Максимальная общая системная экспозиция (AUC₀₋₂₄) у самок крыс была ниже, чем у человека (в 0,23 раза).

Фототоксичность

Испытание 3ТЗ в условиях *in vitro* показало, что афатиниб может обладать фототоксическим потенциалом.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности препарата ГИОТРИФ не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ГИОТРИФ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный безводный

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка: гипромеллоза 2910, макрогол 400, титана диоксид (E171), тальк, полисорбат 80.

ГИОТРИФ, 30 мг, 40 мг и 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный безводный

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка: гипромеллоза 2910, макрогол 400, титана диоксид (E171), тальк, полисорбат 80, краситель индигокармин лак алюминиевый 11-14 %.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Флаконы: Хранить в плотно закупоренном флаконе при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Блистеры: Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой,

содержащей поглотитель влаги. Один флакон вместе с листком-вкладышем в картонную пачку

Или

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку с перфорацией из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

Контурная ячейковая упаковка содержит 8 ячеек, 1 из которых пустая.

Каждая контурная ячейковая упаковка помещена в упаковку из ламинированной алюминиевой пленки (полиэтилентерефталат / алюминиевая фольга / полиэтилен низкой плотности) с влагопоглотителем.

По 4 упаковки вместе с листком-вкладышем вкладывают в пачку картонную.

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

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел: + 49 6132 77 0

Факс: + 49 6132 72 0

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр.3

Тел: + 7 495 544 50 44

Факс: + 7 495 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingenlheim.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: + 7 727 250 00 77

Факс: + 7 727 244 51 77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenelheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000555)-(РГ-RU)

ЛП-№000555-ГП-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 09.02.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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