

## 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

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка 20 мг содержит 123,86 мг лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

ГИОТРИФ, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка 30 мг содержит 185,79 мг лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

ГИОТРИФ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка 40 мг содержит 247,72 мг лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

ГИОТРИФ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка 50 мг содержит 309,65 мг лактозы моногидрат (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 в качестве монотерапии взрослым для лечения:

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

##### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

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

##### 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 ГИОТРИФ в начальной дозе 40 мг/день в течение первого цикла лечения, т.е. в случае отсутствия диареи, кожной сыпи, стоматита и других вызываемых препаратом нежелательных явлений (степень тяжести >1 по классификации СТСАЕ<sup>1</sup>) 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 <sup>1</sup> )	Рекомендуемые методы дозирования препарата ГИОТРИФ	
1 или 2 степень тяжести	Перерыв не требуется <sup>2</sup>	Дозирование не изменяется
2 степень тяжести (затянувшиеся <sup>3</sup> или непереносимые реакции) или $\geq 3$ степени тяжести	Перерыв до снижения степени тяжести до 0/1 <sup>2</sup>	Возобновление со снижением дозы на 10 мг <sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Единые терминологические критерии для нежелательных явлений NCI (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0)

<sup>2</sup> В случае развития диареи должны незамедлительно применяться противодиарейные средства (например, лоперамид). Их применение продолжается до прекращения диареи.

<sup>3</sup> Для диареи – более 48 часов, для сыпи - более 7 дней.

<sup>4</sup> Если пациент не переносит дозу 20 мг/день, следует иметь в виду окончательную отмену препарата.

Если у пациента развиваются острые или усиливаются хронические респираторные симптомы, следует принимать во внимание возможность развития ИБЛ. В этих случаях ГИОТРИФ должен временно отменяться до получения результатов обследования. Если наличие ИБЛ подтверждается, лечение препаратом следует отменить. При необходимости проводится соответствующее лечение.

#### *Пропуск дозы*

Если доза препарата пропущена, ее нужно принять в тот же день, как только пациент вспомнит об этом. Но если до приема следующей запланированной дозы осталось не более 8 часов, пропущенную дозу принимать не следует.

#### *Нарушение функции почек*

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

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

#### *Нарушения функции печени*

У пациентов с легкими или средней степени тяжести нарушениями функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) изменения начальной дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) афатиниб не изучался. Лечение препаратом ГИОТРИФ у этих пациентов не рекомендуется.

#### *Возраст, раса, пол*

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

#### Дети

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

#### Способ применения

Таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой.

#### *Альтернативный способ приема*

Если прием целых таблеток препарата невозможен, они могут быть диспергированы примерно в 100 мл негазированной питьевой воды. Другие жидкости для этого не используются. Таблетку следует поместить в воду, не разламывая, и периодически размешивать взвесь в течение 15 минут до тех пор, пока таблетка не распадется на очень мелкие частицы. Полученную взвесь нужно принять незамедлительно. Стакан следует ополоснуть примерно 100 мл воды, которую также нужно выпить. Дисперсия также может применяться с помощью желудочного зонда.

### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата, перечисленных в разделе 6.1

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### Особые указания

##### *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 фатальные, у пациентов, принимавших афатиниб для лечения НМРЛ. Ассоциированные с препаратом ИБЛ-подобные нежелательные явления наблюдались у 0,7% пациентов, принимавших ГИОТРИФ во время клинических исследований (включая 0,5% пациентов с  $\geq 3$  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, ГИОТРИФ 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 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, 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 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. 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*

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

#### *Лактоза*

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 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 препарата ГИОТРИФ считается маловероятным. Клинические данные указывают, что одновременное применение сильных ингибиторов или индукторов гликопротеина-Р может изменять воздействие афатиниба.

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

Сильные индукторы гликопротеина-Р (включая, например, 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 СYP3A4-зависимого N-деметилирования, 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**

### 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 ГИОТРИФ используется во время беременности, или если беременность развивается во время использования препарата ГИОТРИФ, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода.

### 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.

### Грудное вскармливание

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**

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 ГИОТРИФ 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 ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ;  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ).

<b>Система органов</b>	<b>Нежелательные реакции</b>	<b>Частота возникновения</b>
<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,</i>	кровотечение из носа	очень часто
	ринорея	часто

<i>органов грудной клетки и средостения</i>	интерстициальная болезнь легких	нечасто
	одышка*, кашель*, пневмонит*, дистресс-синдром*	неизвестно
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	диарея, тошнота, рвота, стоматит	очень часто
	хейлит, диспепсия	часто
	панкреатит, перфорации ЖКТ	нечасто
	запор*	неизвестно
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)	часто
	повышение концентрации общего билирубина*, цитолитический гепатит*, печеночная недостаточность*	неизвестно
<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*	неизвестно

<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	спазмы мышц	часто
	боль в спине*	неизвестно
<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>	пирексия	часто
	утомляемость*	неизвестно
<i>Нарушения, выявленные при исследованиях</i>	уменьшение веса	часто
	анемия*, нейтропения*, повышение активности щелочной фосфатазы*	неизвестно

\*- данные побочные 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:

109074, Москва, Славянская площадь, дом 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения "Росздравнадзор"

Телефон:

+7 (495) 698-45-38

+7 (499) 578-02-30

Факс:

+7 (495) 698-15-73

Электронная почта:

[pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

[www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

Республика Казахстан:

010000, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Электронная почта: [farm@dari.kz](mailto: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: противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01XE13

#### 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**

### Всасывание

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 натошак. 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).

#### Метаболизм

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

#### Выведение

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.

#### 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.

#### *Нарушения функции почек*

Через почки выводится менее 5% от однократной дозы афатиниба. Экспозиция афатиниба умеренно увеличивается по мере снижения клиренса креатинина. Например, у пациентов с клиренсом креатинина 60 или 30 мл/мин экспозиция афатиниба ( $AUC_{\tau,ss}$ ) увеличивается до 13 и 42% соответственно; и снижается до 6 и 20% у пациентов с клиренсом креатинина 90 или 120 мл/мин соответственно.

При исследовании сравнения экспозиции афатиниба после однократного приема препарата ГИОТРИФ в дозе 40 мг у пациентов с почечной недостаточностью и у здоровых 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 опухольями, было сделано заключение об отсутствии необходимости в коррекции начальной дозы у пациентов с легкой (СКФ 60-89 мл/мин), средней (СКФ 30-59 мл/мин) или тяжелой (СКФ 15-29 мл/мин) почечной недостаточностью, однако рекомендуется вести наблюдение за пациентами с тяжелой почечной недостаточностью. Исследований применения препарата ГИОТРИФ у пациентов со СКФ <15 мл/мин или пациентов, находящихся на диализе, не проводилось.

#### *Нарушения функции печени*

Афатиниб выводится, главным образом, с желчью и затем с калом. У пациентов с легкими (класс А по шкале Чайлд-Пью) или 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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Содержимое таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный безводный

Кросповидон

Магния стеарат

#### Пленочная оболочка

*ГИОТРИФ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой*

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

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

гипромеллоза 2910, макрогол 400, титана диоксид (E171), тальк, полисорбат 80, краситель индигокармин лак алюминийевый 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**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Тел: +49 - 6132 - 77 0

Факс: +49 - 6132 - 72 0

#### **7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.**

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Берингер Ингельхайм»

Россия

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

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Электронная почта: [info.ru@boehringer-ingelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingelheim.com)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата ГИОТРИФ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»

<http://www.eurasiancommission.org>.

## Листок-вкладыш – информация для пациента

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

Действующее вещество: афатиниб

**Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**

- Сохраните данный листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

### Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Гиотриф®, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Гиотриф®.
3. Прием препарата Гиотриф®.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Гиотриф®.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

#### **1. Что из себя представляет препарат Гиотриф®, и для чего его применяют**

Препарат Гиотриф® содержит действующее вещество афатиниб, которое относится к противоопухолевым средствам из группы ингибиторов протеинкиназы. Афатиниб подавляет активность особой группы опухолевых белков, отнесенных к семейству ErbB, которые обозначают как EGFR, HER2, ErbB3 и ErbB4. Эти белки способствуют росту опухоли и распространению раковых клеток. Подавление активности этих белков замедляет рост опухоли и распространение раковых клеток.

#### **Показания к применению**

Препарат Гиотриф® применяют в 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.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

## **2. О чем следует знать перед приемом препарата Гиотриф®**

### **Противопоказания**

#### **Не принимайте препарат Гиотриф®:**

- если у Вас аллергия на афатиниб или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша).

### **Особые указания и меры предосторожности**

Перед приемом препарата Гиотриф® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Обязательно предупредите Вашего лечащего врача, если какой-либо из нижеуказанных пунктов относится к Вам:

- если Вы женщина или у Вас низкая масса тела (менее 50 кг) или нарушение функции почек.
- если у Вас имеется воспаление легких в анамнезе (интерстициальная болезнь легких).
- если у Вас имеются проблемы с печенью. Ваш врач может принять решение о необходимости проведения исследования функции печени. Применение данного препарата не рекомендовано при наличии тяжелого заболевания печени.
- если у Вас в анамнезе имеются заболевания глаз, например синдром сухого глаза тяжелой степени, воспаление прозрачного слоя у переднего края глаза (роговницы) или язвы, поражающие наружную часть глаза, или если Вы носите контактные линзы.
- если у Вас в анамнезе имеются нарушения со стороны сердца. Ваш врач может решить, что Вам требуется более пристальный контроль.

Незамедлительно сообщите врачу, если во время применения данного препарата:

- у Вас возникла диарея. Важную роль играет лечение диареи при появлении первых ее признаков.
- у Вас возникла кожная сыпь. Важную роль играет раннее начало лечения кожной сыпи.
- у Вас появилась или усугубилась одышка, возможно, сопровождающаяся кашлем или лихорадкой. Это могут быть симптомы воспаления легких (интерстициальной болезни легких), которые могут угрожать жизни.
- Вы испытываете сильную боль в желудке или кишечнике, лихорадку, озноб, тошноту, рвоту или напряжение мышц брюшной стенки или вздутие живота, поскольку это могут быть симптомы разрыва стенки желудка или кишечника (желудочно-кишечная перфорация). Кроме того, сообщите своему врачу, если у Вас имелись язвы желудочно-кишечного тракта или дивертикулез в прошлом или Вы одновременно принимаете нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (для облегчения боли или воспаления) или кортикостероиды (для лечения воспаления и аллергии), поскольку это может повысить данный риск.
- у Вас возникли острые или усугубляющиеся покраснение и боль в глазах, усиление слезотечения, нечеткость зрения и/или светочувствительность. Вам может потребоваться экстренное лечение.

См. также раздел 4 «Возможные нежелательные реакции».

### **Дети и подростки**

Препарат Гиотриф® не был изучен у детей или подростков. Не давайте препарат детям в возрасте от 0 до 18 лет вследствие риска неэффективности и вероятной небезопасности (безопасность и эффективность применения препарата Гиотриф® у детей в возрасте до 18 лет не установлены).

### **Другие препараты и препарат Гиотриф®**

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете принимать какие-либо другие препараты.

В частности, следующие препараты при их применении до препарата Гиотриф® могут увеличивать его уровень в крови и, следовательно, повышать риск развития нежелательных реакций. Поэтому их следует применять с как можно большим интервалом от дозы препарата Гиотриф®. Это подразумевает 6-часовой интервал (для препаратов, применяемых два раза в сутки) или 12-часовой интервал (для препаратов, применяемых один раз в сутки) от времени приема препарата Гиотриф®:

- Ритонавир, кетоконазол (кроме шампуня), итраконазол, эритромицин, нелфинавир, саквинавир, применяемые для лечения различных видов инфекций.
- Верапамил, хинидин, амиодарон, применяемые для лечения заболеваний сердца.
- Циклоспорин А, такролимус – препараты, воздействующие на иммунную систему.

Следующие препараты способны снижать эффективность препарата Гиотриф®:

- Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, применяемые для лечения судорожных припадков.
- Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), растительный препарат для лечения депрессии.
- Рифампицин, антибиотик для лечения туберкулеза.

Проконсультируйтесь с врачом, если Вы не знаете, когда следует применять данные препараты.

Сообщите врачу перед применением данных препаратов вместе с препаратом Гиотриф®.

### **Беременность и грудное вскармливание**

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

#### Беременность

Следует избегать беременности во время терапии данным препаратом. Если Вы можете забеременеть, Вам следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение как минимум 1 месяца после применения последней дозы препарата. Это обусловлено возможным риском для нерожденного ребенка.

Если Вы забеременели во время применения данного препарата, незамедлительно сообщите об этом врачу. Врач примет решение о возможности продолжения лечения.

Если Вы планируете беременность после последней дозы данного препарата, проконсультируйтесь с врачом, поскольку существует риск, что еще не весь препарат

был выведен из организма.

#### Грудное вскармливание

Во время применения препарата Гиотриф® нельзя осуществлять грудное вскармливание в связи с риском для ребенка.

#### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

Если у Вас имеются связанные с терапией симптомы со стороны зрения (например, покраснение и/или раздражение глаз, синдром сухого глаза, слезотечение, светочувствительность) или Ваша способность к концентрации или реакции нарушена, рекомендуется избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами до исчезновения нежелательной реакции (см. раздел 4 «Возможные нежелательные реакции»).

#### **Препарат Гиотриф® содержит лактозы моногидрат**

Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к своему лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.

### **3. Прием препарата Гиотриф®**

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений, посоветуйтесь с лечащим врачом.

#### **Рекомендуемая доза**

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. Длительность лечения определяет лечащий врач в зависимости от того, как Вы реагируете на применение препарата.

Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг.

Ваш лечащий врач может изменить (повысить или снизить) дозу в зависимости от того, как Вы переносите данный препарат.

#### **Путь и (или) способ введения**

- Важно принимать данный препарат вне приема пищи.
- Принимайте данный препарат как минимум за 1 час до приема пищи или
- Если Вы уже поели, выждите как минимум 3 часа перед применением данного препарата.
- Принимайте данный препарат один раз в сутки примерно в одно и то же время. Это позволит не забывать о приеме данного препарата.
- Не разламывайте, не разжевывайте и не измельчайте таблетку.
- Проглатывайте таблетку целиком, запивая стаканом негазированной воды.

Препарат Гиотриф® предназначен для приема внутрь. Если Вам трудно проглотить таблетку, растворите ее в стакане негазированной воды. Любые другие жидкости не подходят. Положите таблетку в воду без измельчения, периодически размешивайте ее в течение 15 минут до тех пор, пока таблетка не распадется на очень мелкие частицы. Полученную взвесь нужно принять незамедлительно. Затем снова налейте воду в стакан и выпейте ее, чтобы весь препарат попал в Ваш организм.

Если Вы не можете глотать или Вам введен желудочный зонд, Ваш врач может решить вводить препарат через зонд.

### **Если Вы приняли препарат Гиотриф® больше, чем следовало**

Незамедлительно проконсультируйтесь с лечащим врачом. У Вас могут отмечаться усиленные нежелательные реакции, и врач может прервать лечение и начать проведение вспомогательной терапии.

### **Если Вы забыли принять препарат Гиотриф®**

- Если следующую дозу необходимо принять более чем через 8 часов, примите пропущенную дозу как можно скорее.
- Если следующую дозу необходимо принять в течение 8 часов, не принимайте пропущенную дозу, а примите следующую дозу в привычное время. Затем принимайте таблетки регулярно в привычное время.

Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную.

### **Если Вы прекратили прием препарата Гиотриф®**

Не прекращайте прием данного препарата, предварительно не посоветовавшись с Вашим лечащим врачом. Важно принимать препарат каждый день в течение периода, определенного врачом. Если Вы не будете принимать данный препарат в соответствии с назначением, возможно возобновление роста опухоли.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

## **4. Возможные нежелательные реакции**

Подобно всем лекарственным препаратам, Гиотриф® может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

**Немедленно свяжитесь с Вашим лечащим врачом, если у Вас возникли серьезные нежелательные реакции, указанные ниже.** В некоторых случаях врач может решить, что необходимо прервать терапию и снизить дозу либо прекратить лечение.

**Очень часто** – могут возникать более чем у 1 человека из 10:

#### **• Диарея**

Диарея продолжительностью более 2 дней или более тяжелая диарея может приводить к потере жидкости (часто, может возникать не более чем у 1 из 10 человек), снижению уровня калия в крови (часто) и нарушению функции почек (часто). Диарею можно лечить. При первых признаках диареи употребляйте большое количество жидкости. Незамедлительно свяжитесь с врачом и начните противодиарейную терапию как можно скорее. Перед началом терапии препаратом Гиотриф® необходимо иметь в непосредственном доступе противодиарейный препарат.

- **Кожная сыпь**

Важно начать лечение сыпи в ранние сроки. Сообщите врачу, если у Вас появилась сыпь. Если лечение сыпи неэффективно, и она становится более тяжелой (например, Вы отмечаете шелушение или образование волдырей на коже), необходимо незамедлительно сообщить об этом врачу, который может решить прекратить Вашу терапию препаратом Гиотриф®. На участках, подвергающихся воздействию солнечных лучей, может возникать или усугубляться сыпь. Рекомендовано носить защитную одежду и пользоваться солнцезащитным кремом.

**Часто** – могут возникать не более чем у 1 человека из 10:

- **Раздражение или сухость глаз**

Сообщите врачу, если у Вас отмечаются внезапные или усугубляющиеся симптомы со стороны глаз, например боль, покраснение (конъюнктивит) или синдром сухого глаза.

**Нечасто** - могут возникать не более чем у 1 человека из 100:

- **Воспаление легких**, называемое интерстициальной болезнью легких.

Незамедлительно сообщите врачу, если у Вас появилась или усугубилась одышка, возможно, сопровождающаяся кашлем или лихорадкой.

- **Раздражение или воспаление роговицы глаза**

Возможно раздражение или воспаление роговицы глаза (кератит). Сообщите врачу, если у Вас отмечаются внезапные или усугубляющиеся симптомы со стороны глаз.

Если у Вас возникли любые из вышеперечисленных симптомов, свяжитесь с врачом как можно скорее.

Другие возможные нежелательные реакции:

**Очень часто** – могут возникать более чем у 1 человека из 10:

- Язвы в полости рта и воспаление
- Инфекция ногтей
- Снижение аппетита
- Носовое кровотечение
- Тошнота
- Рвота
- Зуд
- Сухость кожи

**Часто** - могут возникать не более чем у 1 человека из 10:

- Боль, покраснение, отечность или шелушение кожи рук и ног
- Повышение уровней ферментов печени (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) в крови.
- Воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря с ощущением жжения во время мочеиспускания и частые неотложные позывы к мочеиспусканию (цистит)
- Искривление вкусовых ощущений (дисгевзия)
- Боль в желудке, несварение, изжога
- Воспаление губ

- Снижение массы тела
- Насморк
- Мышечные спазмы
- Лихорадка
- Нарушения со стороны ногтей

**Нечасто** - могут возникать не более чем у 1 человека из 100:

- Воспаление поджелудочной железы (панкреатит)
- Разрыв стенки желудка или кишечника (перфорация желудочно-кишечного тракта)

**Редко** – могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000:

- Образование волдырей или шелушение кожи тяжелой степени (синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз)

### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация:

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7-495-698-45-38, +7-499-578-02-30

Факс: +7-495-698-15-73

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

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

Республика Казахстан:

010000, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Электронная почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

<http://www.ndda.kz>

## **5. Хранение препарата Гиотриф®**

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на картонной пачке или флаконе или пакете и блистерах после «Годен до». Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

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

Блистеры: хранить при температуре не выше 25 °С.

Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует

утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

## **6. Содержимое упаковки и прочие сведения**

### **Препарат Гиотриф® содержит**

#### Гиотриф®, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующим веществом является афатиниб. Каждая таблетка содержит 20 мг афатиниба (в виде дималеата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, магния стеарат. Пленочная оболочка содержит гипромеллозу 2910, макрогол 400, титана диоксид (E171), тальк, полисорбат 80.

#### Гиотриф®, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующим веществом является афатиниб. Каждая таблетка содержит 30 мг афатиниба (в виде дималеата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, магния стеарат. Пленочная оболочка содержит гипромеллозу 2910, макрогол 400, титана диоксид (E171), тальк, полисорбат 80, краситель индигокармин лак алюминиевый 11-14 %.

#### Гиотриф®, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующим веществом является афатиниб.

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

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, магния стеарат. Пленочная оболочка содержит гипромеллозу 2910, макрогол 400, титана диоксид (E171), тальк, полисорбат 80, краситель индигокармин лак алюминиевый 11-14 %.

#### Гиотриф®, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующим веществом является афатиниб. Каждая таблетка содержит 50 мг афатиниба (в виде дималеата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, магния стеарат. Пленочная оболочка содержит гипромеллозу 2910, макрогол 400, титана диоксид (E171), тальк, полисорбат 80, краситель индигокармин лак алюминиевый 11-14 %.

### **Внешний вид препарата Гиотриф® и содержимое упаковки**

#### 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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.

По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой, содержащей поглотитель влаги. Один флакон вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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 в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут находиться в обороте.

#### **Держатель регистрационного удостоверения и производитель:**

Держатель регистрационного удостоверения:

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Тел.: +49 - 6132 - 77 0

Факс: +49 - 6132 - 72 0

Электронная почта: [info.ru@boehringer-ingelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingelheim.com)

Производитель:

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ,

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

**За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к локальному представителю держателя регистрационного удостоверения:**

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-ingenelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingenelheim.com)

**Листок-вкладыш пересмотрен**

**Прочие источники информации**

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза:  
<http://www.eurasiancommission.org>