

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

АФАТІНІБ (AFATINIB)

Склад:

діюча речовина: афатініб;

1 таблетка містить 20 мг, 30 мг, 40 мг або 50 мг афатінібу (у вигляді дималеату);

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; кросповідон; магнію стеарат;

склад плівкової оболонки таблеток по 20 мг: гіпромелоза 2910, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), тальк, полісорбат 80.

склад плівкової оболонки таблеток по 30 мг, 40 мг та 50 мг: гіпромелоза 2910, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), тальк, полісорбат 80, індигокармін алюмінієвий лак 11–14 % (Е 132).

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.
Код АТХ L01X E13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Афатініб є потужним, селективним, необоротним блокатором протеїнтирозинкінази рецепторів сімейства ErbB (рецептори епідермального фактора росту). Афатініб ковалентно зв'язується і необоротно блокує передачу сигналів від усіх гомо- і гетеродимерів, утворених членами сімейства ErbB (ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), ErbB3 и ErbB4).

Фармакодинамічні ефекти

Афатініб передає сигналів ErbB, яка активується мутацією рецептора та/або ампліфікацією, та/або надмірною експресією ліганду рецептора, сприяє розвитку злоякісного фенотипу. Мутація EGFR визначає той чи інший молекулярний підтип раку легенів.

На доклінічних моделях пухлин, що створюються шляхом порушень регуляції системи ErbB, афатініб, який застосовується як єдиний препарат, ефективно блокує передачу сигналу рецептором ErbB і призводить до інгібування росту пухлини або до регресу пухлини. У доклінічних та клінічних дослідженнях особливу чутливість до лікування афатінібом виявили пухлини недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) з частими активуючими мутаціями EGFR (Del 19, L858R) та менш поширеними мутаціями EGFR в екзонах 18 (G719X) та 21 (L861Q).

Афатініб зберігає значну антипухлинну активність *in vitro* на клітинних лініях НДРЛ та/або *in vivo* на моделях пухлини (ксенотрансплантати або трансгенні моделі), обумовлених мутантними ізоформами EGFR, такими як T790M або T854A, відомими резистентністю до реверсивних інгібіторів EGFR ерлотинібу та гефітинібу. Клінічно доведено активність щодо пухлин, які несуть мутацію T790M в екзоні 20. Обмежена доклінічна та/або клінічна активність спостерігалася щодо пухлин НДРЛ з інсерційною мутацією в екзоні 20.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність лікарського засобу стосовно пухлин з негативним результатом тесту на мутації EGFR не встановлювалася.

Діти.

Афатініб не досліджували у педіатричній практиці за показанням НДРЛ.

Фармакокінетика.

Абсорбція

У разі перорального застосування препарату C_{\max} афатінібу спостерігалася приблизно через 2–5 годин після прийому дози. Значення C_{\max} та $AUC_{0-\infty}$ збільшувалися трохи більше ніж пропорційно в діапазоні доз від 20 мг до 50 мг препарату афатініб. Системна концентрація афатінібу знижувалася на 50 % (C_{\max}) та 39 % ($AUC_{0-\infty}$) при одночасному прийомі з їжею з високим вмістом жиру порівняно з такими показниками при прийомі натще. На основі даних популяційної фармакокінетики, отриманих в ході клінічних випробувань з різними типами пухлин, спостерігалось середнє зниження на 26 % значень $AUC_{0-\infty}$ при прийомі їжі протягом 3 годин до або 1 години після застосування препарату. Отже, їжу не слід вживати протягом не менше 3 годин до і принаймні 1 години після прийому препарату.

Розподіл

В досліджах *in vitro* зв'язування афатінібу з білками плазми людини становить приблизно 95 %. Афатініб зв'язується з білками і нековалентно (традиційне зв'язування білків), і ковалентно.

Біотрансформація

Метаболічні реакції, що каталізуються ферментами, виявляють незначний вплив на афатініб в досліджах *in vivo*. Основними циркулюючими метаболітами афатінібу є продукти ковалентного зв'язку з білками.

Виведення

У людини афатініб виводиться, в першу чергу, з фекаліями. Після прийому розчину для перорального застосування, що містить 15 мг афатінібу, 85,4 % цієї дози було виявлено у фекаліях і 4,3 % в сечі. Незмінений афатініб складав 88 % дози, що виводиться. Кінцевий період напіввиведення афатінібу становив приблизно 37 годин. Таким чином, рівноважна концентрація афатінібу в плазмі досягається впродовж 8 днів після багатократного застосування афатінібу, призводячи до 2,77-кратного ($AUC_{0-\infty}$) та 2,11-кратного (C_{\max}) накопичення речовини. У пацієнтів, що лікувалися афатінібом більше 6 місяців, кінцевий період напіввиведення склав 344 години.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

Менше 5 % одноразової дози афатінібу виводиться нирками. Виведення афатінібу у пацієнтів з нирковою недостатністю було порівняним у здорових добровольців, які застосовували 40 мг афатінібу одноразово. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (n=8; eGFR 30–59 мл/хв/1,73 м², відповідно до формули модифікації дієти при захворюваннях нирок (МДЗН)) виведення складало 101 % (C_{\max}) та 122 % (AUC_{0-tz}) порівняно зі здоровими добровольцями. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (n=8; eGFR 15–29 мл/хв/1,73 м², відповідно до МДЗН формули) виведення складало 122 % (C_{\max}) та 150 % (AUC_{0-tz}) порівняно зі здоровими добровольцями. На основі даних дослідження та популяційної фармакокінетики даних, отриманих у дослідженнях з різними типами пухлин, було прийнято рішення, що підбір початкової дози для пацієнтів з легкою (eGFR 60–89 мл/хв/1,73 м²), помірною (eGFR 30–59 мл/хв/1,73 м²), або тяжкою (eGFR 15–29 мл/хв/1,73 м²) нирковою недостатністю не потрібний, але слід контролювати стан пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (див. «Аналіз популяційної фармакокінетики в особливих групах пацієнтів» нижче і розділ «Спосіб застосування та дози»). Афатініб не досліджували у пацієнтів з eGFR <15 мл/хв/1,73 м² або на діалізі.

Печінкова недостатність

У пацієнтів з легкою (клас А за Чайлдом – П'ю) або помірною (клас В за Чайлдом – П'ю) печінковою недостатністю була однакова концентрація препарату в порівнянні з такою у здорових добровольців після прийому 50 мг препарату афатініб. Це узгоджується з даними популяційної фармакокінетики, отриманими в ході клінічних випробувань з різними типами пухлин (див. «Аналіз популяційної фармакокінетики в особливих групах пацієнтів»). Немає необхідності в корекції початкової дози для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Фармакокінетика афатінібу не вивчалася у пацієнтів з тяжкою (клас С за Чайлдом – П'ю) печінковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Аналіз популяційної фармакокінетики в особливих групах пацієнтів

Аналіз популяційної фармакокінетики проводився за участю 927 пацієнтів, хворих на рак (764 з НДРЛ), які отримували монотерапію препаратом афатініб. Ніякі коригування початкової дози не вважалися необхідними для будь-якої з нижчезазначених груп.

Вік

Значного впливу віку пацієнта на фармакокінетику афатінібу не спостерігалось (діапазон: 28–87 років).

Маса тіла

Концентрація препарату в плазмі крові ($AUC_{\tau,ss}$) була більшою на 26 % у пацієнта з масою тіла 42 кг і меншою на 22 % у пацієнта, маса тіла якого 95 кг, у порівнянні з відповідним показником у пацієнта з масою тіла 62 кг (медіанна маса тіла пацієнтів у досліджуваній групі).

Стать

У пацієнтів жіночої статі концентрація препарату в плазмі крові була на 15 % вищою $AUC_{\tau,ss}$, з поправкою на масу тіла), ніж у пацієнтів чоловічої статі.

Раса

Расова приналежність не впливала на фармакокінетику афатінібу, з огляду на дані аналізу популяційної фармакокінетики у пацієнтів монголоїдної, європеїдної та негроїдної рас. Дані стосовно пацієнтів негроїдної раси обмежені.

Ниркова недостатність

Концентрація афатінібу помірно зростала зі зниженням кліренсу креатиніну ($CrCL$, обчислено за формулою Кокрофта – Голта), тобто для пацієнтів з $CrCL$ 60 мл/хв та 30 мл/хв концентрація ($AUC_{\tau,ss}$) афатінібу зростала на 13 % та 42 % відповідно і зменшувалася на 6 % та 20 % для пацієнтів з $CrCL$ 90 мл/хв та 120 мл/хв відповідно, порівняно з таким показником у пацієнта з $CrCL$ 79 мл/хв (медіана $CrCL$ пацієнтів у досліджуваній групі).

Печінкова недостатність

Пацієнти з легкою та помірною печінковою недостатністю, як встановлено за результатами печінкових проб, не показали ніяких значних змін у концентрації афатінібу. Є обмежені дані щодо пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю.

Інші характеристики/особливості пацієнта

Іншими виявленими характеристиками/особливостями, що впливають на концентрацію афатінібу, були: показник загального стану пацієнта за шкалою ECOG, рівні лактатдегідрогенази, рівні лужної фосфатази та загальний білок. Однак вони були визнані такими, що не мають клінічного значення. Паління та вживання алкоголю (обмежені дані) в анамнезі або наявність метастазів в печінці не мали істотного впливу на фармакокінетику афатінібу.

Інші відомості про лікарські взаємодії

Взаємодії з системами транспорту лікарських засобів

Дані досліджень *in vitro* показали, що лікарські взаємодії афатінібу через інгібування транспортерів OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 та OCT3 вважаються малоімовірними.

Взаємодії з ферментами системи цитохрому P450 (CYP)

Було виявлено, що в організмі людини метаболічні реакції, що каталізуються ферментами, відіграють незначну роль у метаболізмі афатінібу. Приблизно 2 % дози афатінібу було метаболізовано за допомогою FMO3, а CYP3A4-залежне N-деметилування було занадто низьким, щоб його можна було визначити кількісно. Афатініб не є інгібітором або індуктором CYP-ферментів. Таким чином, цей лікарський засіб навряд чи буде взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, які знижують активність або метаболізуються CYP-ферментами.

Вплив інгібування УДФ-глюкуронозилтрансферази 1A1 (UGT1A1) на афатініб

Дані досліджень *in vitro* показали, що лікарські взаємодії афатінібу внаслідок інгібування UGT1A1 вважаються малоімовірними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Як монотерапія для лікування:

- місцевопоширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ) з мутацією (мутаціями) рецептора епідермального фактора росту (EGFR) у хворих, які раніше не отримували інгібітори тирозинкінази EGFR;
- місцевопоширеного або метастатичного плоскоклітинного НДРЛ у хворих з прогресуванням захворювання на фоні або після хіміотерапії на основі препаратів платини (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Протипоказання.

Гіперчутливість до афатінібу або будь-якої допоміжної речовини препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія з лікарськими транспортними системами

Вплив інгібіторів P-гр та білка резистентності раку молочної залози (БРРМЗ) на афатініб.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що афатініб є субстратом P-гр та БРРМЗ. При застосуванні ритонавіру – потужного інгібітора P-гр та БРРМЗ – по 200 мг двічі на добу протягом 3 днів за 1 годину до разової дози 20 мг препарату експозиція афатінібу підвищилася на 48 % (площа під кривою (AUC_{0-∞})) і 39 % (максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max})). У той же час при застосуванні ритонавіру одночасно або через 6 годин після прийому 40 мг препарату відносна біодоступність афатінібу становила відповідно 119 % (AUC_{0-∞}) та 104 % (C_{max}) і 111 % (AUC_{0-∞}) та 105 % (C_{max}). Таким чином, рекомендується застосовувати потужні інгібітори P-гр (включаючи ритонавір, циклоспорин А, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, верапаміл, хінідін, такролімус, нелфінавір, саквінавір і аміодарон) з максимальним інтервалом між дозами, бажано – 6 або 12 годин до чи після прийому препарату афатініб (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив індукторів P-гр на афатініб

Попередній прийом рифампіцину – потужного індуктора P-гр – по 600 мг один раз на добу протягом 7 днів перед застосуванням разової дози 40 мг препарату афатініб зменшував вміст речовини в плазмі крові на 34 % (AUC_{0-∞}) та 22 % (C_{max}). Потужні індуктори P-гр (включаючи рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал або звіробій (*Hypericum perforatum*)) можуть зменшувати концентрацію афатінібу (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив афатінібу на субстрати P-гр

Дані досліджень *in vitro* вказують на те, що афатініб є помірним інгібітором P-гр. Однак, з огляду на клінічні дані, вважається малоімовірним, що лікування препаратом афатініб призводить до змін концентрацій інших субстратів P-гр у плазмі крові.

Взаємодія з БРРМЗ

Дані досліджень *in vitro* вказують на те, що афатініб є субстратом та інгібітором транспортного БРРМЗ. Афатініб може підвищувати біодоступність субстратів БРРМЗ, які приймають всередину (включаючи розувастатин та сульфасалацин).

Вплив їжі на афатініб

Одночасний прийом продуктів харчування з високим вмістом жирів та препарату афатініб призводив до суттєвого зниження експозиції афатінібу приблизно на 50 % відносно C_{max} і на 39 % відносно AUC_{0-∞}. Цей лікарський засіб не рекомендується приймати разом з їжею (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Особливості застосування.

Оцінка статусу мутації EGFR

При оцінці статусу мутації EGFR пацієнта важливо вибрати добре перевірену і надійну методику, щоб уникнути помилкових негативних або помилкових позитивних визначень.

Діарея

Повідомлялося про випадки діареї, включаючи тяжку діарею, при лікуванні препаратом афатиніб (див. розділ «Побічні реакції»). Діарея може призводити до дегідратації з порушенням функції нирок або без нього; у поодиноких випадках це призводило до смерті. Найчастіше діарея була 3-го ступеня тяжкості і виникала впродовж перших 6 тижнів лікування.

Профілактичне лікування діареї, включаючи належне відновлення втрати води організмом і одночасне застосування протидіарейних засобів, має важливе значення, особливо в перші 6 тижнів терапії, і повинно розпочинатися при появі перших ознак діареї. Лікування полягає у застосуванні протидіарейних лікарських засобів (наприклад лопераміду), дозу яких при необхідності слід підвищувати до максимальної рекомендованої. Протидіарейні лікарські засоби повинні бути легкодоступні для пацієнтів, лікування може бути розпочато при перших ознаках діареї і тривати до відсутності ознак діареї протягом 12 годин. Пацієнтам з тяжкою діареєю може бути потрібне переривання лікування, зменшення дози або припинення терапії препаратом афатиніб (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі розвитку зневоднення організму може виникнути потреба у внутрішньовенному введенні електролітів і рідини.

Шкірні реакції

У пацієнтів, які проходили лікування цим лікарським засобом, фіксувалися випадки висипу/акне (див. розділ «Побічні реакції»). Зазвичай висип проявляється як легкий або помірний, еритематозний та вугровий і може виникати або погіршуватися під дією сонячних променів. Пацієнтам, які вимушені знаходитися на сонці, рекомендується носити сонцезахисний одяг та використовувати сонцезахисні екрани. Своєчасне втручання при дерматологічних реакціях (наприклад, пом'якшувальні засоби, антибіотики) може дати змогу продовжити лікування препаратом афатиніб. Пацієнтам з вираженими шкірними реакціями можуть також бути потрібні тимчасове переривання терапії, зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), додаткові терапевтичні заходи і консультація спеціаліста, що має досвід лікування подібних дерматологічних реакцій.

Також повідомлялося про бульозний висип, пухирі та ексфоліативні зміни, включаючи поодинокі випадки, що вказують на синдром Стивенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. У разі розвитку у пацієнта серйозного бульозного висипу, пухирів або ексфоліативних змін лікування цим лікарським засобом потрібно перервати або припинити (див. розділ «Побічні реакції»).

Жіноча стать, низька маса тіла і супутні порушення функції нирок

У жінок, пацієнтів з більш низькою масою тіла і у разі супутніх порушень функції нирок спостерігалася підвищена експозиція афатинібу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Це могло призводити до більш високого ризику розвитку побічних реакцій, зокрема діареї, висипання/вугрового висипання та стоматиту. За наявності цих факторів ризику рекомендується ретельніший контроль стану пацієнтів.

Інтерстиціальне захворювання легенів (ІЗЛ).

Повідомлялося про розвиток ІЗЛ або ІЗЛ-подібних станів (таких як легенева інфільтрація, пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, алергічний альвеоліт), у т.ч. з летальним наслідком, у пацієнтів, які приймали препарат афатиніб для лікування НДРЛ. Асоційовані з препаратом ІЗЛ-подібні небажані явища спостерігалися у 0,7 % пацієнтів, що приймали афатиніб, під час усіх клінічних досліджень (включаючи 0,5 % пацієнтів з ІЗЛ-подібним небажаним явищем ≥ 3 ступеня тяжкості за СТСАЕ). Популяція пацієнтів з ІЗЛ в анамнезі не вивчалася.

Усім пацієнтам з гострим початком та/або з нез'ясованим посиленням легеневих симптомів (задишка, кашель, лихоманка) потрібно проводити ретельне обстеження для виключення ІЗЛ. До завершення цього обстеження прийом препарату потрібно перервати. Якщо діагноз ІЗЛ підтверджується, афатиніб слід відмінити. За необхідності потрібно призначити відповідне лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Тяжкі порушення функції печінки

Під час лікування цим лікарським засобом фіксувалися випадки печінкової недостатності, у т.ч. летальні, у менш ніж 1 % пацієнтів. У таких пацієнтів супутні фактори ризику включали

захворювання печінки в анамнезі та/або супутні патології, пов'язані із прогресуванням основного злякисного процесу. Пацієнтам з захворюваннями печінки в анамнезі рекомендується періодична перевірка функції печінки. В опорних дослідженнях підвищення показників аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), характерні для порушення функції печінки 3-го ступеня тяжкості, спостерігалися у 2,4 % (LUX-Lung-3) та 1,6 % (LUX-Lung 8) пацієнтів з нормальними вихідними функціональними пробами печінки, які отримували лікарський засіб в дозі 40 мг/добу. У дослідженні LUX-Lung-3 підвищення рівнів АЛТ/АСТ, характерні для порушення функції печінки 3-го ступеня тяжкості, спостерігалися у 3,5 раза частіше у пацієнтів з вихідними функціональними пробами печінки, які виходили за межі норми. У дослідженні LUX-Lung 8 підвищення рівнів АЛТ/АСТ, характерні для порушення функції печінки 3-го ступеня тяжкості, у пацієнтів з вихідними функціональними пробами печінки, які виходили за межі норми, не спостерігалися (див. розділ «Побічні реакції»). У разі погіршення функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози») може бути потрібне переривання лікування препаратом. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки лікування препаратом афатініб потрібно припинити.

Кератит

У разі виникнення або посилення симптомів, таких як запалення очей, сльозотеча, світлобоязнь, нечіткість зору, біль в очах та/або почервоніння очей, пацієнт повинен негайно проконсультуватися з офтальмологом. Якщо діагноз виразкового кератиту підтверджується, лікування препаратом потрібно перервати або припинити. У разі діагностування кератиту необхідно ретельно зважити користь і ризики продовження лікування. Пацієнтам з кератитом, виразковим кератитом або вираженою сухістю очей в анамнезі цей лікарський засіб слід застосовувати з обережністю. Фактором ризику виникнення кератиту і виразок рогівки також є використання контактних лінз (див. розділ «Побічні реакції»).

Функція лівого шлуночка серця

Інгібування рецептора HER2 може призводити до дисфункції лівого шлуночка. На основі даних клінічних досліджень не було виявлено доказів того, що цей лікарський засіб чинить небажану дію на серцеві скорочення. Проте у пацієнтів з порушеннями фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) або пацієнтів із серйозними супутніми захворюваннями серця цей лікарський засіб не вивчався. У пацієнтів з факторами ризику захворювань серця і захворюваннями, які можуть порушувати ФВЛШ, перед призначенням препарату і під час лікування рекомендується оцінювати ФВЛШ. У разі розвитку під час лікування симптомів ураження серця слід проводити моніторинг стану серця, включаючи оцінку ФВЛШ.

Якщо значення фракції викиду лівого шлуночка опускаються нижче нижньої межі норми, встановленої в цій медичній установі, рекомендується консультація кардіолога і розгляд питання про переривання або припинення лікування препаратом.

Взаємодії з Р-глікопротеїном (P-gp)

Одночасне лікування сильними індукторами Р-gp може знизити концентрацію афатінібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лактоза

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, лактазної недостатності або глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку під час лікування препаратом афатініб слід вживати запобіжних заходів для уникнення вагітності. Під час терапії та протягом принаймні 1 місяця після прийому останньої дози слід використовувати адекватні засоби контрацепції.

Вагітність

З огляду на механізм дії, усі лікарські засоби, що впливають на EGFR, потенційно можуть призводити до виникнення вад розвитку плода.

Час, необхідний для повного виведення афатінібу, невідомий. Існує обмежена кількість даних щодо застосування цього лікарського засобу вагітним жінкам. Таким чином, ризик для людини невідомий. Якщо препарат застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка вагітна під час або після лікування препаратом афатініб, її слід поінформувати про потенційну небезпеку для плода.

Годування груддю

Наявні дані про фармакокінетику у тварин показали екскрецію афатінібу в грудне молоко (див. розділ «Фармакологічні властивості»). З огляду на це, цілком імовірно, що афатініб екскретується в грудне молоко людини. Ризик для дитини, яку годують груддю, не може бути виключений. Жінкам слід рекомендувати не годувати груддю під час прийому цього лікарського засобу.

Фертильність

Дослідження фертильності за участю людини у разі застосування афатінібу не проводилися. Наявні дані доклінічної токсикології показали вплив на репродуктивні органи при більш високих дозах. Тому небажаний вплив цього лікарського засобу на фертильність людини не може бути виключений.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Афатініб має незначний вплив на здатність керувати транспортним засобом або іншими механізмами. Під час лікування деякі пацієнти повідомляли про побічні реакції з боку органів зору, такі як кон'юнктивіт, сухість очей, кератит (див. розділ «Побічні реакції»), які можуть негативно впливати на здатність пацієнта керувати транспортним засобом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом афатініб слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування онкологічних захворювань.

Перед початком лікування препаратом афатініб потрібно встановити статус мутації EGFR (див. розділ «Особливості застосування»).

Дози

Рекомендована доза препарату становить 40 мг один раз на добу.

Цей лікарський засіб не приймають під час їжі. Їжу не слід вживати за 3 години до і принаймні 1 години після прийому цього лікарського засобу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

Лікування препаратом афатініб слід продовжувати до прогресування захворювання або розвитку непереносимості препарату пацієнтом (див. табл. 1).

Підвищення дози

У разі переносимості препарату афатініб в початковій дозі 40 мг/добу впродовж першого циклу лікування (21 день при НДРЛ з позитивним результатом тесту на мутації EGFR та 28 днів при плоскоклітинному НДРЛ), тобто у разі відсутності діареї, шкірного висипу, стоматиту й інших побічних реакцій (ступінь тяжкості >1 за класифікацією СТСАЕ (Єдині термінологічні критерії побічних реакцій)), викликаних препаратом, дозу препарату можна збільшити до 50 мг/добу. Дозу не слід збільшувати тим пацієнтам, яким раніше дозу зменшували. Максимальна доза препарату становить 50 мг на добу.

Корекція дози при побічних реакціях

Симптоматичні побічні реакції (наприклад тяжка/безперервна діарея або побічні реакції з боку шкіри) можна успішно стримувати шляхом перерви в лікуванні та зменшення дози препарату або припинення лікування препаратом афатініб, як вказано у таблиці 1 (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Таблиця 1. Корекція дози при побічних реакціях

| Побічна реакція відповідно до класифікації СТСАЕ ^a | Рекомендації щодо дозування | |
|--|---|---|
| 1 чи 2 ступінь тяжкості | Перерва не потрібна ^b | Дозування не змінюється |
| 2 ступінь тяжкості (тривалі ^c або непереносимі реакції) або ≥ 3 ступінь тяжкості | Перерва до зниження ступеня тяжкості до 0/ 1 ^b | Відновлення зі зниженням дози на 10 мг ^d |

^a Критерії оцінки ступеня тяжкості найбільш частих побічних явищ Національного інституту дослідження раку.

^b У разі діареї слід негайно застосовувати протидіарейні лікарські засоби (наприклад лоперамід) і продовжувати до припинення діареї.

^c > 48 годин діареї та/або > 7 днів висипання.

^d Якщо пацієнт не переносить дозу 20 мг/добу, слід розглянути питання про повне припинення лікування препаратом афатініб.

Якщо у пацієнта розвиваються гострі або посилюються хронічні респіраторні симптоми, слід взяти до уваги можливість розвитку інтерстиціального захворювання легенів (ІЗЛ). Якщо наявність ІЗЛ підтверджується, лікування препаратом афатініб слід відмінити і за необхідності розпочати відповідне лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Пропущена доза

Пропущену дозу слід прийняти в той же день, як тільки пацієнт згадає про це. Однак якщо наступну дозу необхідно прийняти в наступні 8 годин, пропущену дозу приймати не слід.

Прийом інгібіторів P-глікопротеїну (P-gp)

Якщо пацієнту необхідно застосовувати інгібітори P-gp, препарати слід приймати у встановленій черговості, тобто дозу інгібітору P-gp слід приймати через найбільший можливий інтервал після прийому препарату афатініб, тобто переважно через 6 годин (при дозуванні P-gp 2 рази на добу) або 12 годин (при дозуванні P-gp 1 раз на добу) після прийому препарату афатініб (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Було виявлено збільшення виведення афатінібу у пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Фармакокінетика»). Корекція початкової дози не потрібна для пацієнтів з легкою (eGFR 60–89 мл/хв/1,73 м²), помірною (eGFR 30–59 мл/хв/1,73 м²) або тяжкою (eGFR 15–29 мл/хв/1,73 м²) нирковою недостатністю. У разі непереносимості необхідний моніторинг пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (eGFR 15–29 мл/хв/1,73 м²) та корекція дози афатінібу.

Афатініб не рекомендований пацієнтам з eGFR <15 мл/хв/1,73 м² або на діалізі.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Концентрація афатінібу істотно не різнилася у пацієнтів з легкою (клас А за Чайлдом–П'ю) або помірною (клас В за Чайлдом–П'ю) печінковою недостатністю (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Корекція початкової дози не потрібна для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю. Цей лікарський засіб не вивчався за участю пацієнтів з тяжкою (клас С за Чайлдом–П'ю) печінковою недостатністю, тому таким пацієнтам застосування препарату афатініб не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Цей лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Якщо прийом цілих таблеток препарату неможливий, їх можна диспергувати приблизно в 100 мл негазованої питної води. Інші рідини для цього не використовуються. Таблетку слід помістити у воду, не розламаючи, і періодично розмішувати суспензію впродовж 15 хвилин доти, доки таблетка не розпадеться на дуже дрібні частки. Отриману суспензію потрібно випити негайно. Склянку слід обполоснути приблизно 100 мл води, яку також потрібно випити. Дисперсію також можна ввести через шлунковий зонд.

Діти.

Препарат не застосовують у педіатричній практиці.

Передозування.

Симптоми

Найвищі дози афатінібу, які застосовували обмеженій кількості пацієнтів під час клінічних досліджень фази I, становила 160 мг один раз на добу протягом 3 днів та 100 мг один раз на добу протягом 2 тижнів. Побічними реакціями, які спостерігалися при таких дозах, були дерматологічні (висип/вугровий висип) та шлунково-кишкові (здебільшого діарея). Передозування у 2 здорових підлітків внаслідок проковтування по 360 мг афатінібу (разом з іншими лікарськими засобами), спричинило різні побічні реакції, такі як нудота, блювання, астения, запаморочення, головний біль, болі в животі та підвищення рівня амілази ($u < 1,5$ рази вище ВМН). В обох випадках небажані явища були успішно усунені.

Лікування

Специфічного антидоту при передозуванні цього лікарського засобу не існує. При підозрі на передозування прийом препарату афатініб слід припинити і почати підтримуючу терапію.

Якщо показано, виведення неабсорбованого афатінібу можливе шляхом викликання блювання або промивання шлунка.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Побічні реакції на лікарський засіб були, як правило, пов'язані з інгібуючою дією афатінібу на EGFR. У таблиці 2 наведено узагальнені дані про всі побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були діарея та побічні реакції з боку шкіри (див. розділ «Особливості застосування»), а також стоматит і пароніхія (див. також таблиці 3 та 4). Загалом, зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози») призводило до скорочення частоти загальних побічних явищ.

У разі застосування препарату афатініб у дозі 40 мг у зв'язку із побічною реакцією дозу знижували 57 % пацієнтів в рамках дослідження LUX-Lung 3 і 25 % пацієнтів в рамках дослідження LUX-Lung 8. Відсоток пацієнтів, які припинили прийом лікарського засобу у зв'язку з такими побічними реакціями, як діарея та висип/акне, склав 1,3 % і 0 % в рамках дослідження LUX-Lung 3 та 3,8 % і 2,0 % в рамках дослідження LUX-Lung 8 відповідно.

ІЗЛ-подібні побічні реакції спостерігалися у 0,7 % пацієнтів, що приймали афатініб. Надходили повідомлення про бульозні висипи, пухирі та ексфоліативні зміни шкіри, включаючи поодинокі випадки, що вказували на синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, хоча ці побічні реакції могли мати іншу етіологію (див. розділ «Особливості застосування»).

Перелік побічних реакцій

У таблиці 2 надані побічні реакції за частотою виникнення відповідно до результатів усіх досліджень НДРЛ та постмаркетингового досвіду з застосування препарату афатініб у добових дозах 40 мг або 50 мг як монотерапії.

Класифікація частоти виникнення побічних реакцій: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); рідкісні ($< 1/10\ 000$). У межах кожної групи за частотою побічні реакції представлено в порядку зменшення їх серйозності.

Таблиця 2. Зведені дані щодо побічних реакцій та їх частоти

| Клас систем органів | Дуже часті ($\geq 1/10$) | Часті ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) | Нечасті ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) | Поодинокі ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) |
|--|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---|
| Інфекції та інвазії | Пароніхія ¹ | Цистит | | |
| Метаболічні порушення і порушення харчування | Зниження апетиту | Зневоднення Гіпокаліємія | | |

| | | | | |
|--|---|---|--------------------------------------|---|
| З боку нервової системи | | Порушення смакової чутливості | | |
| З боку органів зору | | Кон'юнктивіт Сухість очей | Кератит | |
| З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння | Кровотеча з носа | Ринорея | Інтерстиціальне захворювання легенів | |
| З боку травної системи | Діарея Стоматит ² Нудота Блювання | Диспепсія Хейліт | Панкреатит | |
| З боку гепатобіліарної системи | | Підвищення рівня аланінамінотрансферази Підвищення рівня аспаратамінотрансферази | | |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Висипи ³ Акнеформний дерматит ⁴ Прурит ⁵ Сухість шкіри ⁶ | Долонно-підшовний синдром (еритродизестезія) | | Синдром Стівенса–Джонсона ⁷ Токсичний епідермальний некроліз ⁷ |
| З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини | | Спазми м'язів | | |
| З боку нирок і сечовивідних шляхів | | Порушення функції нирок/ниркова недостатність | | |
| Загальні розлади | | Пірексія | | |
| Порушення, виявлені при дослідженнях | | Зниження маси тіла | | |

¹ Включає пароніхію, інфекцію нігтів, інфекцію нігтьового ложе.

² Включає стоматит, афтозний стоматит, запалення слизових оболонок, утворення виразок у ротовій порожнині, ерозію слизових оболонок ротової порожнини, ерозію слизових оболонок, виразку слизових оболонок.

³ Включає групу термінів переважного вжитку, якими позначаються висипи.

⁴ Включає акне, пустульозні вугри, акнеформний дерматит.

⁵ Включає прурит, генералізований прурит.

⁶ Включає сухість шкіри, утворення тріщин на шкірі.

⁷ Базуючись на постмаркетинговому досвіді.

Опис окремих побічних реакцій

Дуже часті побічні реакції у пацієнтів, які лікувалися препаратом афатініб, що спостерігалися у щонайменше 10 % пацієнтів в дослідженні LUX-Lung 3 та LUX-Lung 7, узагальнені у таблиці 3

та 4 за ступенем тяжкості відповідно до Єдиних термінологічних критеріїв побічних реакцій Національного інституту раку (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC).

Таблиця 3. Дуже часті побічні реакції у дослідженні LUX-Lung 3

| Побічні реакції за класами систем органів | Афатиніб (40 мг/добу) N=229 | | | Пеметрексед/ Цисплатин N=111 | | |
|---|-----------------------------------|------|------|------------------------------------|------|------|
| | Всі ступені, % | 3, % | 4, % | Всі ступені, % | 3, % | 4, % |
| <i>Інфекції та інвазії</i> | | | | | | |
| Пароніхія ¹ | 57,6 | 11,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Метаболічні порушення і порушення харчування</i> | | | | | | |
| Зниження апетиту | 20,5 | 3,1 | 0 | 53,2 | 2,7 | 0 |
| <i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i> | | | | | | |
| Кровотеча з носа | 13,1 | 0 | 0 | 0,9 | 0,9 | 0 |
| <i>З боку травної системи</i> | | | | | | |
| Діарея | 95,2 | 14,4 | 0 | 15,3 | 0 | 0 |
| Стоматит ² | 69,9 | 8,3 | 0,4 | 13,5 | 0,9 | 0 |
| Хейліт | 12,2 | 0 | 0 | 0,9 | 0 | 0 |
| <i>З боку шкіри і підшкірних тканин</i> | | | | | | |
| Висипи ³ | 70,3 | 14 | 0 | 6,3 | 0 | 0 |
| Акнеформний дерматит ⁴ | 34,9 | 2,6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Сухість шкіри ⁶ | 29,7 | 0,4 | 0 | 1,8 | 0 | 0 |
| Прурит ⁵ | 19,2 | 0,4 | 0 | 0,9 | 0 | 0 |
| <i>Порушення, виявлені при дослідженнях</i> | | | | | | |
| Зниження маси тіла | 10,5 | 0 | 0 | 9,0 | 0 | 0 |

¹ Включає пароніхію, інфекцію нігтів, інфекцію нігтьового ложе.

² Включає стоматит, афтозний стоматит, запалення слизових оболонок, утворення виразок у ротовій порожнині, ерозію слизових оболонок ротової порожнини, ерозію слизових оболонок, виразку слизових оболонок.

³ Включає групу термінів переважного вжитку, якими позначаються висипи.

⁴ Включає акне, пустульозні вугри, акнеформний дерматит.

⁵ Включає прурит, генералізований прурит.

⁶ Включає сухість шкіри, утворення тріщин на шкірі.

Таблиця 4: Дуже часті ПР у дослідженні LUX-Lung 7

| Ступінь за NCI-CTC | Афатиніб (40 мг/добу) N=160 | | | Гефитиніб N=159 | | |
|--------------------|-----------------------------------|------|------|--------------------|------|------|
| | Всі ступені, % | 3, % | 4, % | Всі ступені, % | 3, % | 4, % |

| | | | | | | |
|---|------|------|-----|------|-----|-----|
| <i>Інфекції та інвазії</i> | | | | | | |
| Пароніхія ¹ | 57,5 | 1,9 | 0 | 17,0 | 0,6 | 0 |
| Цистит ² | 11,3 | 1,3 | 0 | 7,5 | 1,3 | 0,6 |
| <i>Метаболічні порушення і порушення харчування</i> | | | | | | |
| Зниження апетиту | 27,5 | 1,3 | 0 | 24,5 | 1,9 | 0 |
| Гіпокаліємія | 10,6 | 2,5 | 1,3 | 5,7 | 1,3 | 0 |
| <i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i> | | | | | | |
| Ринорея ⁴ | 19,4 | 0 | 0 | 7,5 | 0 | 0 |
| Кровотеча з носа | 18,1 | 0 | 0 | 8,8 | 0 | 0 |
| <i>З боку травної системи</i> | | | | | | |
| Діарея | 90,6 | 13,8 | 0,6 | 64,2 | 3,1 | 0 |
| Стоматит ⁵ | 64,4 | 4,4 | 0 | 27,0 | 0 | 0 |
| Нудота | 25,6 | 1,3 | 0 | 27,7 | 1,3 | 0 |
| Рвота | 19,4 | 0,6 | 0 | 13,8 | 2,5 | 0 |
| Диспепсія | 10,0 | 0 | 0 | 8,2 | 0 | 0 |
| <i>З боку гепатобіліарної системи</i> | | | | | | |
| Підвищення рівня аланінамінотрансферази | 11,3 | 0 | 0 | 27,7 | 8,8 | 0,6 |
| <i>З боку шкіри і підшкірних тканин</i> | | | | | | |
| Висипи ⁶ | 80,0 | 7,5 | 0 | 67,9 | 3,1 | 0 |
| Сухість шкіри | 32,5 | 0 | 0 | 39,6 | 0 | 0 |
| Прурит ⁷ | 25,6 | 0 | 0 | 25,2 | 0 | 0 |
| Акнеформний дерматит ⁸ | 23,8 | 1,9 | 0 | 32,1 | 0,6 | 0 |
| <i>Загальні розлади</i> | | | | | | |
| Пірексія | 13,8 | 0 | 0 | 6,3 | 0 | 0 |
| <i>Порушення, виявлені при дослідженнях</i> | | | | | | |
| Зниження маси тіла | 10,0 | 0,6 | 0 | 5,7 | 0,6 | 0 |

¹ Включає пароніхію, інфекцію нігтів, інфекцію нігтьового ложе.

² Включає цистит, інфекції сечовивідних шляхів.

³ Включає гіпокаліємію, зниження рівня калію в крові.

⁴ Включає ринорея, запалення слизових оболонок носу.

⁵ Включає стоматит, афтозний стоматит, запалення слизових оболонок, виразковий стоматит, ерозію слизових оболонок ротової порожнини.

⁶ Включає групу термінів переважного вжитку, якими позначаються висипи.

⁷ Включає прурит, генералізований прурит.

⁸ Включає акнеформний дерматит, акне.

Відхилення у функціональних пробах печінки

У пацієнтів, які приймали препарат афатініб в дозі 40 мг, спостерігалися відхилення у функціональних пробах печінки (у тому числі підвищення АЛТ і АСТ). Такі підвищення у більшості випадків були тимчасовими і не призводили про припинення лікування. Підвищення АЛТ до ступеня 2 (перевищення верхньої межі норми (ВМН) від 2,5 до 5,0 разів) спостерігалось у <8 % пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Підвищення до ступеня 3 (перевищення ВМН від 5,00 до 20,0 разів) спостерігалися у <4 % пацієнтів, що отримували афатініб (див. розділ «Особливості застосування»).

Опис окремих побічних реакцій

Дуже часті побічні реакції у пацієнтів, які лікувалися препаратом афатініб, що спостерігалися у щонайменше 10 % пацієнтів в дослідженні LUX-Lung 8, узагальнені у таблиці 5 за ступенем тяжкості відповідно до Єдиних термінологічних критеріїв для небажаних явищ Національного інституту раку (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC).

Таблиця 5. Дуже часті побічні реакції у дослідженні LUX-Lung 8*

| Побічні реакції за класами систем органів | Афатініб (40 мг/добу) N=392 | | | Ерлотиніб N=395 | | |
|---|-----------------------------------|------|------|--------------------|------|------|
| | Всі ступені, % | 3, % | 4, % | Всі ступені, % | 3, % | 4, % |
| <i>Інфекції та інвазії</i> | | | | | | |
| Пароніхія ¹ | 11,0 | 0,5 | 0 | 5,1 | 0,3 | 0 |
| <i>Метаболічні порушення і порушення харчування</i> | | | | | | |
| Зниження апетиту | 24,7 | 3,1 | 0 | 26,1 | 2,0 | 0 |
| <i>З боку шлунково-кишкового тракту</i> | | | | | | |
| Діарея | 74,7 | 9,9 | 0,8 | 41,3 | 3,0 | 0,3 |
| Стоматит ² | 30,1 | 4,1 | 0 | 10,6 | 0,5 | 0 |
| Хейліт | 20,7 | 1,5 | 0 | 16,2 | 1,0 | 0,3 |
| <i>З боку шкіри і підшкірних тканин</i> | | | | | | |
| Висипи ³ | 60,7 | 5,4 | 0 | 56,7 | 8,1 | 0 |
| Акнеформний дерматит ⁴ | 14,0 | 1,3 | 0 | 18,0 | 2,5 | 0 |

* Вказана відносна кількість пацієнтів з побічними реакціями з будь-яким причинно-наслідковим зв'язком.

¹ Включає пароніхію, інфекцію нігтів, інфекцію нігтьового ложе.

² Включає стоматит, афтозний стоматит, запалення слизових оболонок, утворення виразок у ротовій порожнині, ерозію слизових оболонок ротової порожнини, ерозію слизових оболонок, виразку слизових оболонок.

³ Включає групу термінів переважного вжитку, якими позначаються висипи.

⁴ Включає акне, пустульозні вугри, акнеформний дерматит.

Відхилення у функціональних пробах печінки

У пацієнтів, які приймали препарат афатініб в дозі 40 мг, спостерігалися відхилення у функціональних пробах печінки (у тому числі підвищення АЛТ і АСТ). Такі підвищення у більшості випадків були тимчасовими і не призводили про припинення лікування. Підвищення АЛТ до ступеня 2 спостерігалось у 1 % пацієнтів, а підвищення до ступеня 3 – у 0,8 % пацієнтів, що отримували афатініб (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дає змогу постійно вести моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичним працівникам слід повідомляти про будь-які можливі побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Категорія відпуску.

За рецептом.