



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012  
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38  
www.roszdravnadzor.gov.ru

11.03.2026 № 01И-187/26

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О внесении изменений в общую  
характеристику лекарственного  
препарата Гиотриф® (афатиниб)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения специалистов системы здравоохранения письмо ООО «Берингер Ингельхайм» о внесении новых данных по безопасности в общую характеристику лекарственного препарата Гиотриф® (Афатиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Приложение: на 18 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова



2626760

Специалистам системы  
здравоохранения

Специалистам системы здравоохранения



**Информационное письмо о внесении новых  
данных по безопасности в общую  
характеристику лекарственного препарата  
Гиотриф (Афатиниб)**

Исх. № 006/Б/2026

03.03.2026

ООО Берингер Ингельхайм

**Уважаемые специалисты системы здравоохранения!**

Телефон (495) 544 50 44

125171 Москва

Ленинградское шоссе, 16А стр. 3

[www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com)

ООО «Берингер Ингельхайм» (далее – «Компания») выражает Вам свое почтение и информирует о внесении новых данных по безопасности в общую характеристику лекарственного препарата Гиотриф, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг (действующее вещество афатиниб), номер регистрационного удостоверения ЛП-№(000555)-(РГ-RU).

В разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения»: обновлена информация по режиму дозирования и связи с приемом пищи:

Режим дозирования

Рекомендованная доза составляет 40 мг один раз в сутки.

Данный лекарственный препарат следует применять вне зависимости от приема пищи. Пищу не следует

принимать как минимум за 3 часа до и как минимум в течение 1 часа

после приема данного лекарственного препарата (см. разделы 4.5 и 5.2).

Также в разделе 4.2. «Режим дозирования и способ применения» добавлен подраздел «Применение ингибиторов Р-гликопротеина (Р-гр)», обновлена информация в подразделе «Особые группы пациентов», «Дети»:

#### Применение ингибиторов Р-гликопротеина (Р-гр)

Если есть необходимость в применении ингибиторов Р-гр, их следует принимать с отсроченным по времени дозированием, то есть дозу ингибитора Р-гр и прием препарата ГИОТРИФ следует максимально разнести по времени. Это означает предпочтительный

промежуток 6 часов (для ингибиторов Р-гр, применяемых два раза в сутки) или 12 часов (для ингибиторов Р-гр, применяемых один раз в сутки) от времени приема препарата ГИОТРИФ (см. раздел 4.5.).

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Было установлено, что экспозиция афатиниба повышена у пациентов со средней или тяжелой почечной недостаточностью. У пациентов с легкой (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), средней (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или тяжелой (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) почечной недостаточностью изменения начальной дозы препарата не требуется.

Необходимо осуществлять наблюдение за пациентами с тяжелой почечной недостаточностью и осуществлять коррекцию дозы лекарственного препарата ГИОТРИФ в случае непереносимой токсичности. Не рекомендуется проводить терапию с использованием лекарственного препарата ГИОТРИФ у пациентов со значением СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или же у пациентов, находящихся на диализе.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с легкими или средней степени тяжести нарушениями функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) изменения начальной дозы препарата не требуется.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) афатиниб не изучался. Лечение препаратом ГИОТРИФ у этих пациентов не рекомендуется.

### *Возраст, раса, пол*

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

### Дети

Безопасность и эффективность применения препарата ГИОТРИФ у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Применение препарата ГИОТРИФ у детей и подростков не было обосновано клиническими исследованиями с участием пациентов детского возраста, и поэтому применение препарата не рекомендуется.

В раздел «4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении»: добавлена информация в раздел «Диарея», «Кожные реакции», «Значительные нарушения функции печени».

### Диарея

Во время терапии препаратом ГИОТРИФ была зарегистрирована диарея, в том числе тяжелая (см. раздел 4.8). Диарея может приводить к обезвоживанию как при наличии нарушения функции почек, так и без него, что в редких случаях может завершиться летальным исходом. Диарея обычно возникала в течение первых 2 недель лечения.

Диарея 3-й степени часто возникала в первые 6 недель лечения.

Профилактическое лечение диареи имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды

организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой.

Антидиарейные средства должны находиться в распоряжении пациентов, чтобы лечение могло начинаться при первых признаках диареи и продолжаться до тех пор, пока жидкий стул не будет отсутствовать в течение 12 часов. У пациентов с тяжелой диареей может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение терапии. В случае развития обезвоживания может потребоваться внутривенное применение электролитов и жидкостей.

### Кожные реакции

У пациентов, получавших данный лекарственный препарат, отмечались сыпь/акне (см. раздел 4.8). Как правило, сыпь проявляется в виде незначительных или умеренных

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

#### Значительные нарушения функции печени

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

на фоне терапии препаратом ГИОТРИФ лечение следует прекратить.

Значительно переработан раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»:

#### Взаимодействия с системами транспорта препарата

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

На основании данных, полученных *in vitro*, установлено, что афатиниб является субстратом для гликопротеина-P и BCRP. При применении сильного ингибитора P-гр и BCRP ритонавира (200 мг два раза в сутки в течение 3 дней) за 1 час до однократной дозы препарата ГИОТРИФ 20 мг экспозиция афатиниба повышалась на 48 % (площадь под кривой ( $AUC_{0-\infty}$ )) и 39 % (максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ )).

Напротив, при применении ритонавира одновременно или через 6 часов после приема препарата ГИОТРИФ 40 мг относительная биодоступность афатиниба составляла 119 % ( $AUC_{0-\infty}$ ), 104 % ( $C_{max}$ ) и 111 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) и 105 % ( $C_{max}$ ), соответственно. Таким образом, рекомендуется применять сильные ингибиторы P-гр (в том числе, в частности, ритонавир, циклоспорин А, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) с отсроченным по времени дозированием, предпочтительно с интервалом в 6 часов и 12 часов от приема препарата ГИОТРИФ (см. раздел 4.2.).

##### *Влияние индукторов P-гр на афатиниб*

Предварительная терапия рифампицином (600 мг один раз в сутки в течение 7 дней), сильным индуктором P-гр, снижала экспозицию афатиниба в плазме крови на 34 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) и 22 % ( $C_{max}$ ) после однократного введения препарата ГИОТРИФ в дозе 40 мг.

Сильные индукторы P-гр (включая, помимо прочего, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)) могут снижать экспозицию афатиниба (см. раздел 4.4).

##### *Влияние афатиниба на субстраты P-гр*

По данным исследований *in vitro* афатиниб является умеренным ингибитором P-гр. Однако на основании клинических данных маловероятно, что терапия препаратом

ГИОТРИФ приводит к изменениям концентраций других субстратов Р-гр в плазме крови.

#### *Взаимодействия с BCRP*

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

#### Влияние приема пищи на афатиниб

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

Обновлена информация в подразделе «Беременность» раздела «4.6 Фертильность, беременность и лактация»:

#### Беременность

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

В исследованиях афатиниба на животных не было выявлено прямой или косвенной репродуктивной токсичности препарата. В доклинических исследованиях афатиниба при использовании доз, достигавших и превышавших летальные дозы для самок животных, признаков тератогенности не отмечалось. Нежелательные изменения отмечались только при использовании доз, значительно превышавших токсические. Однако системная экспозиция, достигаемая у животных, находилась в том же диапазоне либо была ниже уровней, наблюдаемых у человека (см. раздел 5.3.).

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

Обновлена информация в подразделе «Резюме профиля безопасности» раздела «4.8. Нежелательные реакции»:

#### Резюме профиля безопасности

Виды нежелательных реакций в целом были обусловлены ингибирующим воздействием афатиниба на EGFR. Краткий обзор всех нежелательных реакций приведен в таблице ниже. Наиболее частые нежелательные реакции включали диарею и нежелательные реакции со стороны кожи (см. раздел 4.4), а также стоматит и паронихию. В целом снижение дозы (см. раздел 4.2) приводило к снижению частоты распространенных нежелательных реакций.

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

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

В раздел 5.1. «Фармакодинамические свойства» добавлен подраздел «Клиническая эффективность и безопасность»:

Клиническая эффективность и безопасность  
Применение препарата ГИОТРИФ у пациентов с  
немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутациями  
EGFR

#### LUX-Lung 3

При терапии первой линии эффективность и безопасность препарата ГИОТРИФ у пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией EGFR (стадии IIIB или IV) оценивали в рамках международного рандомизированного многоцентрового открытого исследования. Пациенты прошли скрининг на наличие 29 разных мутаций EGFR с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) (TheraScreen®: EGFR29, набор для диагностики мутаций, Qiagen Manchester Ltd). Пациенты были рандомизированы (2:1) для получения препарата ГИОТРИФ 40 мг один раз в сутки или до 6 курсов пеметрекседа/цисплатина. Среди рандомизированных

пациентов 65 % были женского пола, медиана возраста составляла 61 год, исходный статус ECOG (шкала для оценки общего состояния пациента и его способности выполнять повседневные действия - Eastern Cooperative Oncology Group) составлял 0 (39 %) или 1 (61 %), 26 % были европеоидной расы, 72 % — монголоидной расы. У 89 % пациентов были распространенные мутации EGFR (Del 19 или L858R).

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

#### LUX-Lung 6

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

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

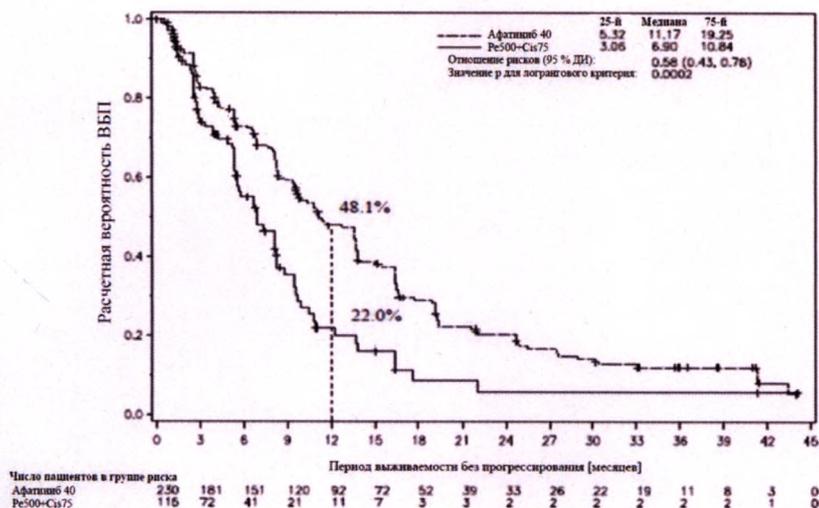


Рис. 1 Кривая Каплана-Мейера для ВВП при независимой оценке по группам лечения в исследовании LUX-Lung 3 (общая популяция)

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

	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	ГИОТРИФ (N=230)	Пеметрексед/Цисплатин (N=115)	ГИОТРИФ (N=242)	Гемцитабин/Цисплатин (N=122)
Выживаемость без прогрессирования заболевания Месяцы (медиана)	11,2	6,9	11,0	5,6
Отношение рисков (ОР)	0,58		0,28	
(95 % ДИ)	(0,43-0,78)		(0,20-0,39)	
Значение p <sup>1</sup>	0,0002		<0,0001	
ВВП за 1 г	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Частота объективного ответа (ПО+ЧО) <sup>2</sup>	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Отношение шансов (ОШ) (95 % ДИ)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
Значение p <sup>1</sup>	<0,0001		<0,0001	
Общая выживаемость (ОВ) Месяцы (медиана)	28,2	28,2	23,1	23,5
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
Значение p <sup>1</sup>	0,3850		0,6137	

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

<sup>2</sup> ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ.

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

Del19	LUX-Lung 3		LUX-Lung 6	
	ГИОТРИФ (N=112)	Пеметрексед/ Цисплатин (N=57)	ГИОТРИФ (N=124)	Гемцитабин/ Цисплатин (N=62)
Выживаемость без прогрессирования заболевания Месяцы (медиана)	13,8	5,6	13,1	5,6
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
Значение p <sup>1</sup>	<0,0001		<0,0001	
Общая выживаемость (ОВ) Месяцы (медиана)	33,3	21,1	31,4	18,4
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
Значение p <sup>1</sup>	0,0015		0,0229	
L858R	ГИОТРИФ (N = 91)	Пеметрексед/ Цисплатин (N=47)	ГИОТРИФ (N = 92)	Гемцитабин/ Цисплатин (N=46)
Выживаемость без прогрессирования заболевания Месяцы (медиана)	10,8	8,1	9,6	5,6
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
Значение p <sup>1</sup>	0,2191		<0,0001	
Общая выживаемость (ОВ) Месяцы (медиана)	27,6	40,3	19,6	24,3
Отношение рисков (ОР) (95 % ДИ)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
Значение p <sup>1</sup>	0,2919		0,3432	

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

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

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

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

	LUX-Lung 3		
	Кашель	Одышка	Боль
% пациентов с улучшением <sup>a</sup>	67 % и 60 %; p=0,2133	65 % и 50 %; p=0,0078	60 % и 48 %; p=0,0427
Замедление медианы времени до усугубления (месяцы) <sup>a,b</sup>	27,0 и 8,0 ОР 0,60; p=0,0062	10,4 и 2,9 ОР 0,68; p=0,0129	4,2 и 3,1 ОР 0,83; p=0,1882
	LUX-Lung 6		
	Кашель	Одышка	Боль
% пациентов с улучшением <sup>a</sup>	76 % и 55 %; p=0,0003	71 % и 48 %; p<0,0001	65 % и 47 %; p=0,0017
Замедление медианы времени до усугубления (месяцы) <sup>a,b</sup>	31,1 и 10,3 ОР 0,46; p=0,0001	7,7 и 1,7 ОР 0,53; p<0,0001	6,9 и 3,4 ОР 0,70; p=0,0220

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

<sup>b</sup> значение p для времени до усугубления на основании стратифицированного лог-рангового критерия.

### LUX-Lung 2

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

линиях терапии составляла 31,7 месяца и 23,6 месяца, соответственно.

### LUX-Lung 7

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

Среди рандомизированных пациентов 62 % были женского пола, медиана возраста составляла 63 года, 16 % пациентов имели метастазы в головной мозг, исходный статус ECOG составлял 0 (31 %) или 1 (69 %), 57 % были монголоидной расы, 43 % - немонголоидной. У пациентов были получены образцы опухолевой ткани с мутацией EGFR, классифицированной как делеция экзона 19 (58 %) или замена экзона 21 L858R (42 %).

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

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

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

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

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

<sup>3</sup> ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ.

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

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

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

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

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

*Применение препарата ГИОТРИФ у пациентов с НМРЛ плоскоклеточной гистологии*

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup> ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ.

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

Отношение рисков для общей выживаемости у пациентов < 65 лет составляло 0,68 (95% ДИ 0,55, 0,85), а у пациентов ≥ 65 лет — 0,95 (95% ДИ 0,76, 1,19).

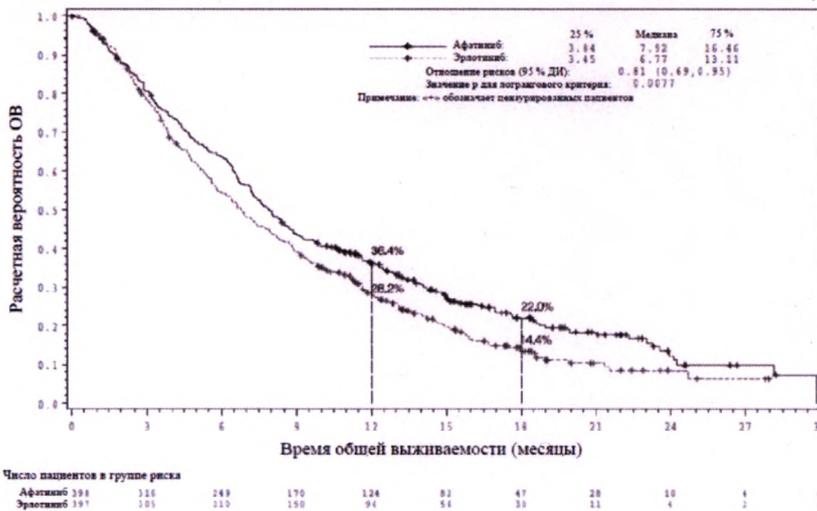


Рис 2. Кривая Каплана-Мейера для ОВ по группам лечения в исследовании LUX-Lung 8. Эффективность с точки зрения ВБП сопровождалась облегчением симптомов заболевания и увеличивала время до усугубления (см. Таблицу 6).

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

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

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

<sup>b</sup> значение p для времени до усугубления на основании стратифицированного логрангового критерия.

<sup>c</sup> для значений p не делали поправку на множественность.

Эффективность при опухолях с отсутствием мутаций EGFR не установлена

Добавлен подраздел «Взаимодействия с системами транспорта препаратов» в раздел «5.2 Фармакокинетические свойства»:

#### *Взаимодействия с системами транспорта препаратов*

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

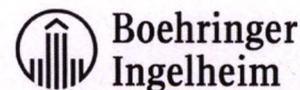
Добавлен раздел «5.3 Данные доклинической безопасности»:

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

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

#### Токсическое воздействие на репродуктивную функцию

Из-за особенностей механизма действия все препараты, воздействующие на EGFR, в том числе ГИОТРИФ, могут оказывать пагубное воздействие на плод. В исследованиях



эмбриофетотоксичности афатиниба не было выявлено признаков тератогенности. Соответствующая общая системная экспозиция (AUC) была либо незначительно выше (в 2,2 раза у крыс), либо ниже (в 0,3 раза у кроликов) в сравнении с уровнями у человека. Меченый радиоактивным изотопом афатиниб, вводимый перорально крысам на 11-й день лактации, выделялся у самок с грудным молоком.

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

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

#### Фототоксичность

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

#### Канцерогенность

Исследования канцерогенности препарата ГИОТРИФ не проводились.

С обновленной ОХЛП препарата Гиотриф Вы можете ознакомиться на сайте [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

Перед назначением лекарственного препарата просим вас ознакомиться с утвержденной информацией о данном лекарственном препарате.

#### **Сообщения о нежелательных реакциях**

Специалистам сферы здравоохранения необходимо сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через систему спонтанного репортирования в уполномоченный орган Российской Федерации:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения  
(Росздравнадзор)

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

109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1



Телефон: 8 800 550 99 03

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

АИС Росздравнадзора: <http://external.roszdravnadzor.ru/>

При отсутствии технической возможности направления сообщений через АИС Росздравнадзора медицинские организации, специалисты здравоохранения, пациенты или их представители направляют сообщения по адресу электронной почты [prg@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:prg@roszdravnadzor.gov.ru).

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Берингер Ингельхайм»:

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

Телефон: +7 495 544 50 44

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

Электронная почта для сообщения о нежелательных реакциях на лекарственные препараты ООО «Берингер Ингельхайм»:

[PV\\_local\\_Russia@boehringer-ingelheim.com](mailto:PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com)

С уважением,

Signed by:

*Irina Ulanova*

Signer Name: Irina Ulanova  
Signing Reason: I approve this document  
Signing Time: 02-Mar-2026 | 10:58:26 AM CET

C0BC2B7416624CA39F33E2BD436AFD89

Уланова Ирина  
Руководитель отдела регистрации  
ООО «Берингер Ингельхайм»



Signed by:

*Anton Alexandriyskiy*

Signer Name: Anton Alexandriyskiy  
Signing Reason: I am the author of this document  
Signing Time: 02-Mar-2026 | 9:01:53 AM CET

AAD2D95B9C954B8EBBD32BF5C57A6E8E

Александрийский Антон  
Менеджер по фармаконадзору  
ООО «Берингер Ингельхайм»