

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тагриссо

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-004492

Торговое наименование: Тагриссо

Международное непатентованное наименование: осимертиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 40 мг содержит:

Действующее вещество: осимертиниба мезилат* 47,7 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол 147 мг, целлюлоза микрокристаллическая 37,5 мг, гипролоза с низкой степенью замещения 12,5 мг, натрия стеарилфумарат 5,0 мг; оболочка таблетки** , ***: поливиниловый спирт 5,00 мг, титана диоксид 2,98 мг, макрогол 3350 2,53 мг, тальк 1,85 мг, краситель железа оксид желтый (E 172) 0,113 мг, краситель железа оксид красный (E 172) 0,028 мг, краситель железа оксид черный (E 172) 0,008 мг.

Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 80 мг содержит:

Действующее вещество: осимертиниба мезилат* 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол 295 мг, целлюлоза микрокристаллическая 75,0 мг, гипролоза с низкой степенью замещения 25,0 мг, натрия стеарилфумарат 10,0 мг; оболочка таблетки** , ***: поливиниловый спирт 8,00 мг, титана диоксид 4,76 мг, макрогол 3350 4,04 мг, тальк 2,96 мг, краситель железа оксид желтый (E 172) 0,180 мг, краситель железа оксид красный (E 172) 0,044 мг, краситель железа оксид черный (E 172) 0,012 мг.

* 1,192 мг осимертиниба мезилата соответствует 1 мг осимертиниба.

** Компоненты могут добавляться в виде готовой смеси для формирования оболочки (Опадрай II бежевый).

*** Для таблеток 40 мг целевое количество соответствует приблизительно 5 % (м/м) от массы ядра таблетки. Для таблеток 80 мг целевое количество соответствует приблизительно 4 % (м/м) от массы ядра таблетки.

Описание

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 мг:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой светло-коричневого цвета, с гравировкой AZ на одной стороне.

40

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг:

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой светло-коричневого цвета, с гравировкой «AZ 80» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE35.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Механизм действия

Осимертиниб является ингибитором тирозинкиназы. Это необратимый ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), эффективный при наличии сенсбилизирующих мутаций гена EGFR и мутации T790M, связанной с развитием резистентности к ингибиторам тирозинкиназы.

Фармакодинамические эффекты

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что осимертиниб обладает высокой активностью и ингибирующим действием в отношении EGFR во всех клинически значимых клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), несущих сенсбилизирующие мутации EGFR и мутацию резистентности T790M (кажущиеся полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC₅₀) 6 – 54 нмоль по отношению к фосфорилированному EGFR). Это приводит к подавлению клеточного роста, при этом значительно меньшая активность наблюдается в отношении клеточных линий, имеющих дикий тип EGFR (кажущиеся IC₅₀ 480 нмоль – 1,8 мкмоль по отношению к фосфорилированному EGFR). *In vivo* пероральный прием осимертиниба сопровождается уменьшением размера опухоли как в ксенографтах НМРЛ с активирующими мутациями EGFR и мутацией T790M, так и в моделях опухолей легкого у трансгенных мышей.

Фармакокинетика

Параметры фармакокинетики осимертиниба определялись у здоровых добровольцев и пациентов с НМРЛ. По результатам анализа популяционной фармакокинетики кажущийся плазменный клиренс осимертиниба составляет 14,3 л/час, кажущийся объем распределения 918 л и период полувыведения примерно 44 часа. Значения AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) и максимальная концентрация (C_{max}) увеличивались пропорционально принятой дозе в диапазоне доз от 20 до 240 мг. Прием осимертиниба один раз в сутки каждый день приводит к приблизительно трехкратному накоплению с достижением равновесного состояния к 15 дню приема. В равновесном состоянии плазменные концентрации обычно поддерживались в 1,6-кратном диапазоне в течение 24-часового междозового интервала.

Абсорбция

После приема внутрь медиана времени достижения максимальной концентрации осимертиниба в плазме (min-max) t_{max} составляет 6 (3-24) часов, а у некоторых больных максимальные концентрации достигались в течение первых 24 часов. Абсолютная биодоступность препарата Тагриссо не определялась. Согласно данным клинического фармакокинетического исследования у пациентов, получавших препарат в дозе 80 мг, прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность осимертиниба (AUC повышается на 6% (90% доверительный интервал (ДИ) 5-19), а C_{max} понижается на 7% (90% ДИ 19-6)). У здоровых добровольцев повышение pH желудочного сока за счет приема омепразола в течение 5 дней не влияло на экспозицию осимертиниба, принятого в форме таблетки 80 мг (AUC и C_{max} увеличились на 7% и 2%, соответственно), а 90% ДИ для соотношения экспозиций укладывался в границы 80-125%.

Распределение

По данным популяционного анализа, средний объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}/F) осимертиниба составляет 918 л, что свидетельствует о значительном распределении в тканях. Связь с белками плазмы не поддается измерению вследствие нестабильности, однако, основываясь на физико-химических свойствах осимертиниба, можно предполагать выраженную связь с белками. Было показано, что осимертиниб также может образовывать ковалентную связь с белками плазмы крысы и человека, сывороточным альбумином человека и крысы и гепатоцитами человека.

Метаболизм

Исследования *in vitro* показали, что осимертиниб метаболизируется, преимущественно, изоферментами цитохрома CYP3A4 и CYP3A5. При этом метаболизм с участием изофермента CYP3A4, вероятно, имеет меньшее значение. Могут существовать

альтернативные пути метаболизма, которые не были полностью описаны.

В исследованиях *in vitro*, на доклинических моделях и при пероральном приеме осимертиниба у человека в плазме были обнаружены два фармакологически активных метаболита: AZ7550 и AZ5104; AZ7550 продемонстрировал сходный с препаратом Тагриссо фармакологический профиль, в то время как AZ5104 обладал большей активностью по отношению как к мутированному, так и к дикому типу EGFR.

Оба метаболита медленно появляются в плазме крови пациентов после приема препарата Тагриссо, и медиана (min-max) t_{max} составляет 24 (4 – 72) и 24 (6 – 72) часа, соответственно. В плазме крови неизмененный осимертиниб составляет 0,8%, а два его метаболита 0,08% и 0,07% общей радиоактивности, при этом основная доля радиоактивности ковалентно связана с белками плазмы крови. Геометрическое среднее экспозиции AZ5104 и AZ7550 на основе AUC составило примерно 10% от экспозиции осимертиниба в равновесном состоянии для каждого метаболита.

Основным путем метаболизма осимертиниба является окисление и деалкилирование. В образцах мочи и кала человека было обнаружено не менее 12 соединений, при этом на долю 5 соединений приходится более 1% принятой дозы, из которых неизмененный осимертиниб, AZ5104 и AZ7550 составляют приблизительно 1,9%, 6,6% и 2,7% дозы соответственно, в то время как аддукт цистеинила (M21) и неизвестный метаболит (M25) составляют 1,5% и 1,9% дозы соответственно.

По результатам исследований *in vitro* осимертиниб в клинически значимых концентрациях является конкурентным ингибитором изофермента CYP 3A4/5, но не CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Согласно данным исследований *in vitro*, осимертиниб в клинически значимых концентрациях не подавляет UGT1A1 и UGT2B7 в печени. Возможно подавление активности UGT1A1 в кишечнике, однако клиническое значение этого процесса неизвестно.

Выведение

После однократного приема препарата внутрь в дозе 20 мг, 67,8% дозы выводилось через кишечник (1,2% в виде неизмененного вещества), а 14,2% принятой дозы (0,8% в виде неизмененного вещества) определялось в моче после сбора образцов мочи в течение 84 дней. Примерно 2% осимертиниба выводится в неизмененном виде – 0,8% почками и 1,2% – через кишечник.

Взаимодействия с транспортными белками

Исследования *in vitro* показали, что осимертиниб не является субстратом OATP1B1 и OATP1B3. *In vitro*, осимертиниб в клинически значимых концентрациях не подавляет OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 и MATE2K. Однако нельзя исключать взаимодействий

с субстратами MATE1 и OCT2.

Влияние осимертиниба на гликопротеин Р и белок резистентности рака молочной железы

По результатам исследований *in vitro* осимертиниб является субстратом гликопротеина Р (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), но, маловероятно, что осимертиниб в клинически значимых дозах вступает в лекарственное взаимодействие с активными веществами. По данным исследований *in vitro*, осимертиниб является ингибитором BCRP и Р-gp. Не изучались взаимодействия с ферментами, регулируемые прегнан-Х-рецептором (PXR), кроме CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

В анализах популяционной фармакокинетики (n=1367) не выявлено клинически значимых связей между рассчитанной равновесной экспозицией (AUC_{ss}) и возрастом пациентов (диапазон: 25-91 год), полом, этническим происхождением (включая пациентов европейской, азиатской популяции, в том числе, японцев, китайцев и пациентов, не относящихся к указанным группам), линией терапии и курением (n=34 активные курильщики, n=419 бывшие курильщики). Анализ популяционной фармакокинетики показал, что масса тела являлась существенным ковариатом; наблюдалось изменение от -20% до +30% AUC_{ss} осимертиниба в диапазоне массы тела от 88 кг до 43 кг соответственно (от 95% до 5% квантилей) по сравнению с AUC_{ss} при медиане массы тела 61 кг. Принимая во внимание предельные значения массы тела от < 43 кг до > 89 кг, доля метаболита AZ5104 варьировала от 11,8% до 9,6%, а метаболита AZ7550 от 12,8% до 8,1%, соответственно. Эти изменения экспозиции в зависимости от массы тела не считаются клинически значимыми.

Пациенты с нарушением функции печени

Осимертиниб элиминируется, в основном, печенью, поэтому у пациентов с нарушением функции печени может увеличиться его экспозиция. Фармакокинетические исследования с участием пациентов с нарушением функции печени не завершены. По результатам анализа данных популяционной фармакокинетики отсутствует связь между маркерами функции печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин) и экспозицией осимертиниба. Такой показатель функции печени как сывороточный альбумин влияет на фармакокинетические параметры осимертиниба. В клинические исследования не включались пациенты, у которых активность АСТ или АЛТ превышала верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 2,5 раза, а также пациенты, у которых активность АСТ или АЛТ превышала ВГН за счет опухолевого поражения

печени более чем в 5 раз, а также пациенты, у которых концентрация общего билирубина превышала ВГН более чем в 1,5 раза. По результатам фармакокинетического анализа экспозиция осимертиниба у 134 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести и 1216 пациентов с нормальной функцией печени была схожей. Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени ограничены (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетические исследования с участием пациентов с нарушением функции почек не завершены. По данным популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 593 пациента с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) от 60 мл/мин до менее 90 мл/мин), 254 пациента с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК от 30 мл/мин до менее 60 мл/мин), 5 пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК от 15 мл/мин до менее 30 мл/мин) и 502 пациента с нормальной функцией почек (КК не менее 90 мл/мин), во всех подгруппах экспозиция осимертиниба была сходной. Нарушение функции почек тяжелой степени может влиять на элиминацию лекарственных препаратов, которые выводятся через печень. Пациенты с КК менее 15 мл/мин в клинические исследования не включались.

Показания к применению

Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов.

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата.

Беременность и период грудного вскармливания.

Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе.

Нарушение функции печени средней и тяжелой степени.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют).

Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо противопоказан.

Совместное применение мощных индукторов CYP3A (например, фенитоин, рифампицин и карбамазепин).

С осторожностью: интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетан, эфавиренз, этравирин, модафинил).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны избегать наступления беременности во время терапии препаратом Тагриссо. Пациентам следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию и после завершения лечения данным препаратом: в течение, как минимум, 2 месяцев после окончания терапии для женщин и 4 месяцев для мужчин. Нельзя исключать риск снижения экспозиции гормональных контрацептивов.

Период беременности

Отсутствуют данные о применении осимертиниба у беременных женщин. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности (эмбриолетальность, задержка развития плода, смерть новорожденных). Учитывая механизм действия и доклинические данные, применение осимертиниба в период беременности может причинить вред плоду. Не следует применять препарат Тагриссо во время беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли осимертиниб или его метаболиты в грудное молоко. Недостаточно сведений об экскреции осимертиниба или его метаболитов в молоко животных. Однако осимертиниб и его метаболиты обнаруживались у щенков, получавших грудное вскармливание, и было отмечено отрицательное влияние на их рост и выживание. Нельзя исключать риск для детей, получающих грудное вскармливание. Необходимо прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Тагриссо.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии препарата Тагриссо на фертильность человека. Согласно результатам исследований, проведенных на животных, осимертиниб влияет на мужские и женские репродуктивные органы, и может снижать фертильность.

Способ применения и дозы

Терапию препаратом Тагриссо следует начинать под контролем врача, имеющего опыт

лечения противоопухолевыми лекарственными препаратами.

До назначения препарата Тагриссо следует подтвердить статус мутации в гене EGFR в образцах ткани опухоли или в свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови, с помощью валидированного теста:

- делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в случае терапии первой линии)
- мутация T790M (в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR).

Дозы

Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов.

Коррекция дозы препарата

В зависимости от индивидуальной переносимости препарата и нежелательных реакций, может потребоваться приостановка терапии и/или снижение дозы препарата.

Рекомендуемая сниженная доза препарата составляет 40 мг один раз в сутки.

В Таблице 1 приведены рекомендации по коррекции дозы препарата в случае нежелательных реакций.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата Тагриссо в случае нежелательных реакций

Орган-мишень	Нежелательная реакция¹	Коррекция дозы
<i>Легкие</i>	Интерстициальная болезнь легких/пневмонит	Прекращение терапии препаратом Тагриссо
<i>Сердце</i>	Удлинение интервала QTc более 500 мсек, отмеченное, по крайней мере, двукратно (при повторных регистрациях ЭКГ)	Приостановка терапии препаратом Тагриссо до уменьшения длительности интервала QTc ниже 481 мсек или до исходного значения (если исходная длительность интервала QTc была не менее 481 мсек), затем возобновление терапии со сниженной дозы препарата (40 мг)

	Удлинение интервала QTc с признаками/симптомами аритмии	Прекращение терапии препаратом Тагриссо
<i>Другой</i>	Нежелательная реакция 3 степени тяжести или выше	Приостановка терапии препаратом Тагриссо на срок до 3 недель
	При уменьшении степени нежелательной реакции с 3 степени тяжести или выше до 0-2 степени тяжести после приостановки терапии препаратом Тагриссо на срок до 3 недель	Возможно возобновление терапии препаратом Тагриссо в прежней дозе (80 мг) или в сниженной дозе (40 мг)
	Степень тяжести нежелательной реакции после приостановки терапии на 3 недели не уменьшилась с 3 степени тяжести или выше до 0-2 степени тяжести	Прекращение терапии препаратом Тагриссо

¹ Степень тяжести нежелательных явлений указана согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака (NCI) версии 4.0.

Особые группы пациентов

Не требуется корректировать дозу препарата в зависимости от возраста, массы тела, пола, этнической принадлежности и статуса курения (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции печени

Клинические исследования по изучению фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени не завершены. Пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (концентрация общего билирубина не превышает ВГН, активность АСТ превышает ВГН, или концентрация общего билирубина превышает ВГН, но менее 1,5 ВГН при любом значении активности АСТ) коррекция дозы не рекомендуется, но следует с осторожностью применять препарат Тагриссо у таких пациентов. Эффективность и безопасность осимертиниба у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не изучалась, поэтому применение препарата Тагриссо у таких пациентов противопоказано (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек

Клинические исследования по изучению фармакокинетики у пациентов с нарушением

функции почек не завершены. Корректировать дозу препарата пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести не рекомендуется. Данные о применении осимертиниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ограничены. Безопасность и эффективность осимертиниба не были установлены у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК, рассчитанный по формуле Коккрофта-Гаулта, менее 15 мл/мин) или получающих диализ, поэтому применение препарата Тагриссо у таких пациентов противопоказано (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки.

Если пациенту сложно проглатывать таблетку, ее можно диспергировать в 50 мл негазированной воды. Не следует использовать другие жидкости. Таблетку необходимо опустить в воду, не измельчая, помешивать до полного разрушения и тут же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительными 100 мл воды и выпить полученную суспензию.

Суспензию препарата Тагриссо также можно вводить через назогастральный зонд. В этом случае суспензию готовят аналогичным способом, но таблетку диспергируют в 15 мл воды, а остатки препарата смешивают еще с 15 мл воды. Полученные 30 мл суспензии препарата необходимо ввести согласно инструкции производителя назогастрального зонда и промыть зонд соответствующим объемом воды. Диспергированный препарат и растворенные остатки следует ввести в течение 30 минут от момента погружения таблеток в воду.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо отражает опыт его применения у 1142 пациентов НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в двух рандомизированных исследованиях III фазы (первая линия терапии в исследовании FLAURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), двух

исследованиях, проводимых в одной группе (вторая или последующие линии терапии в исследованиях AURAex и AURA 2) и в одном исследовании I фазы (первая или последующие линии терапии в исследовании AURA 1). Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (49%) и сыпь (47%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести в обоих исследованиях составили 9,7% и 0,9%, соответственно. 2,1% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,3% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Нежелательные явления были распределены по категориям частоты в Таблице 2, где было возможно, на основании частоты сопоставимых сообщений в объединенных данных 1142 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR, которые получали препарат Тагриссо в суточной дозе 80 мг в сутки в исследованиях FLAURA, AURA 3, AURAex, AURA 2 и AURA 1.

Нежелательные лекарственные реакции перечислены по классу систем и органов, и внутри каждого класса распределены по частоте встречаемости, при этом первыми указаны наиболее частые реакции. Внутри каждой группы частоты встречаемости нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Кроме того, соответствующие категории частоты каждой нежелательной лекарственной реакции определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA и AURA¹

Классы систем и органов	Нежелательные лекарственные реакции	Суммарная частота нежелательных лекарственных реакций всех степеней тяжести по СТСАЕ²	Частота нежелательных лекарственных реакций 3-4 степени тяжести по СТСАЕ
Нарушения со стороны	Интерстициальная болезнь легких ³	Часто (3,9%) ⁴	1,5%

дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Очень часто (49%)	1,2%
	Стоматит	Очень часто (20%)	0,2%
Нарушения со стороны органа зрения	Кератит ⁵	Нечасто (0,7%)	0,1%
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь ⁶	Очень часто (47%)	0,9%
	Сухость кожи ⁷	Очень часто (33%)	0,1%
	Паронихия ⁸	Очень часто (31%)	0,3%
	Зуд ⁹	Очень часто (17%)	0,1%
Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований	Удлинение интервала QTc ¹⁰	Нечасто (0,9%)	
Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по СТСАЕ	Снижение количества тромбоцитов ¹¹	Очень часто (54%)	1,6%
	Снижение количества лейкоцитов ¹¹	Очень часто (68%)	1,5%
	Снижение количества лимфоцитов ¹¹	Очень часто (67%)	7,2%
	Снижение количества нейтрофилов ¹¹	Очень часто (35%)	4,1%

¹ Данные получены в исследованиях FLAURA и AURA (AURA 3, AURA ex, AURA 2 и AURA 1); приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших, как минимум, одну дозу препарата Тагриссо с обобщением данных рандомизированной

терапии.

- ² Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.
- ³ Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: интерстициальная болезнь легких и пневмонит.
- ⁴ Зарегистрировано 5 явлений 5 степени тяжести по СТСАЕ (летальные).
- ⁵ Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: кератит, точечный кератит, эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы.
- ⁶ Включает случаи, отмеченные внутри группового термина сыпь: сыпь, генерализованная сыпь, эритематозная сыпь, макулёзная сыпь, макуло-папулёзная сыпь, папулёзная сыпь, пустулёзная сыпь, зудящая сыпь, везикулярная сыпь, фолликулярная сыпь, эритема, фолликулит, акне, дерматит, акнеiformный дерматит, лекарственная сыпь, эрозия кожи.
- ⁷ Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: сухость кожи, трещины на коже, ксероз, экзема, ксеродерма.
- ⁸ Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: заболевание ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, инфекция ногтевого ложа, обесцвечивание ногтей, пигментация ногтей, заболевание ногтей, токсическое поражение ногтей, дистрофия ногтей, инфекция ногтей, бугристость ногтей, онихоклазия, онихолизис, онихомадезис, онихомаляция, паронихия.
- ⁹ Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: зуд, генерализованный зуд, зуд век.
- ¹⁰ Частота удлинения интервала QTcF > 500 мсек.
- ¹¹ Отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений.

Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA¹

Классы систем и органов	Тагриссо (N=279)		Препарат сравнения – ингибитор тирозинкиназы EGFR (гефитиниб или эрлотиниб) (N=277)	
	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)
Степень тяжести по NCI ²				
Нежелательные лекарственные реакции				

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Интерстициальная болезнь легких ³	3,9	1,1	2,2	1,4
Нарушения со стороны органа зрения				
Кератит ⁴	0,4	0	1,4	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Диарея ⁵	58	2,2	57	2,5
Стоматит	29	0,7	20	0,4
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки				
Сыпь ⁶	58	1,1	78	6,9
Сухость кожи ⁷	36	0,4	36	1,1
Паронихия ⁸	35	0,4	33	0,7
Зуд ⁹	17	0,4	17	0
Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований				
Удлинение интервала QTc ¹⁰	1,1		0,7	
Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по STCAE				
Снижение количества тромбоцитов ¹¹	51	0,7	12	0,4
Снижение количества лейкоцитов ¹¹	72	0,4	31	0,4
Снижение количества лимфоцитов ¹¹	63	5,6	36	4,2
Снижение количества нейтрофилов ¹¹	41	3,0	10	0

В исследовании FLAURA медиана продолжительности исследуемой терапии составила

16,2 месяца у пациентов, получавших препарат Тагриссо, и 11,5 месяцев в группе препарата сравнения (ингибитор тирозинкиназы EGFR).

- ¹ Включены данные пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата Тагриссо в качестве рандомизированной терапии.
- ² Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.
- ³ Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: интерстициальная болезнь легких, пневмонит.
- ⁴ Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: кератит, точечный кератит, эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы.
- ⁵ Зарегистрировано 1 явление 5 степени тяжести по СТСАЕ (летальное) в группе препарата сравнения (ингибитор тирозинкиназы EGFR).
- ⁶ Включает случаи, отмеченные внутри группового термина сыпь: сыпь, генерализованная сыпь, эритематозная сыпь, макулёзная сыпь, макуло-папулёзная сыпь, папулёзная сыпь, пустулёзная сыпь, зудящая сыпь, везикулярная сыпь, фолликулярная сыпь, эритема, фолликулит, акне, дерматит, акнеiformный дерматит, лекарственная сыпь, эрозия кожи.
- ⁷ Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: сухость кожи, трещины на коже, ксероз, экзема, ксеродерма.
- ⁸ Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: заболевание ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, инфекция ногтевого ложа, обесцвечивание ногтей, пигментация ногтей, заболевание ногтей, токсическое поражение ногтей, дистрофия ногтей, инфекция ногтей, бугристость ногтей, онихоклазия, онихолизис, онихомадезис, онихомаляция, паронихия.
- ⁹ Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: зуд, генерализованный зуд, зуд век.
- ¹⁰ Частота удлинения интервала QTcF > 500 мсек.
- ¹¹ Отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений.

Таблица 4. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3¹

Классы систем и органов	Тагриссо общая частота (N=279)	Химиотерапия (пеметрексед/цисплатин или пеметрексед/карбоплатин)
--------------------------------	---	---

	общая частота (N=136)			
Степень тяжести по NCI²	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)
Нежелательные лекарственные реакции				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Интерстициальная болезнь легких ^{3,4}	3,6	0,4	0,7	0,7
Нарушения со стороны органа зрения				
Кератит ⁵	1,1	0	0,7	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Диарея	41	1,1	11	1,5
Стоматит	15	0	15	1,5
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки				
Сыпь ⁶	34	0,7	5,9	0
Сухость кожи ⁷	23	0	4,4	0
Паронихия ⁸	22	0	1,5	0
Зуд ⁹	13	0	5,1	0
Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований				
Удлинение интервала QTc ¹⁰	1,4	0	0,7	0
Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по СТСАЕ				
Снижение количества тромбоцитов ¹¹	46	0,7	48	7,4
Снижение количества лейкоцитов ¹¹	61	1,1	75	5,3
Снижение количества	27	2,2	49	12

нейтрофилов ¹¹				
---------------------------	--	--	--	--

- 1 Данные получены у пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата Тагриссо.
- 2 Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.
- 3 Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: интерстициальная болезнь легких и пневмонит.
- 4 Зарегистрировано 1 явление 5 степени тяжести СТСАЕ (летальное).
- 5 Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: кератит, точечный кератит, эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы, дефект роговицы.
- 6 Включает случаи, отмеченные внутри группового термина сыпь: сыпь, генерализованная сыпь, эритематозная сыпь, макулёзная сыпь, макуло-папулёзная сыпь, папулёзная сыпь, пустулёзная сыпь, эритема, фолликулит, акне, дерматит и акнеиформный дерматит.
- 7 Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: сухость кожи, трещины на коже, ксероз, экзема.
- 8 Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: заболевания ногтей, заболевания ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, болезненность ногтевого ложа, изменение цвета ногтей, заболевание ногтей, дистрофия ногтей, инфекция ногтей, бугристость ногтей, онихоклазия, онихолизис, онихомадезис, паронихия.
- 9 Включает случаи, отмеченные внутри групповых терминов: зуд, генерализованный зуд, зуд век.
- 10 Частота удлинения интервала QTcF > 500 мсек.
- 11 Отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений.

Профиль безопасности в исследованиях II фазы AURAex и AURA 2, в целом, соответствовал профилю безопасности у пациентов, получавших препарат Тагриссо в исследовании AURA 3. Новых или неожиданных проявлений токсичности отмечено не было, и побочные эффекты были сбалансированы по типу, тяжести и частоте.

Описание некоторых нежелательных реакций

Интерстициальная болезнь легких

В исследованиях FLAURA и AURA частота интерстициальной болезни легких составила 10,4% у японских пациентов, 1,8% у других азиатских пациентов и 2,8% у неазиатских пациентов. Медиана времени до начала развития интерстициальной болезни легких и

сходных нежелательных реакций составила 85 дней (см. раздел «Особые указания»).

Удлинение интервала QTc

Из 1142 пациентов, получавших препарат Тагриссо 80 мг в исследованиях FLAURA и AURA, у 10 (0,9%) было отмечено значение интервала QTc более 500 мсек, а у 41 пациента (3,6%) значение интервала QTc увеличилось более чем на 60 мсек от исходного значения. По данным фармакокинетического анализа, предполагается увеличение интервала QTc при увеличении концентрации препарата. Нарушений сердечного ритма, связанных с удлинением интервала QTc, в исследованиях FLAURA и AURA не отмечено (см. раздел «Особые указания»).

Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта

В исследованиях FLAURA и AURA диарея была отмечена у 49% пациентов, из которых у 39% была отмечена токсичность 1 степени тяжести, у 8% – 2 степени тяжести, у 1,2% – 3 степени тяжести. Проявлений токсичности 4 или 5 степени тяжести отмечено не было. Снижение дозы потребовалось 0,2% пациентов, временное прекращение приема препарата – 1,4% пациентов. В одном случае (0,1%) терапия была отменена. В исследованиях FLAURA и AURA 3 медиана времени до начала нежелательного явления составила 19 дней и 22 дня, а средняя продолжительность для явления 2 степени тяжести – 19 дней и 6 дней, соответственно.

Изменение гематологических показателей

Снижение медианы количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов отмечалось вскоре после начала приема препарата Тагриссо; показатели со временем стабилизировались и оставались выше нижней границы нормальных значений. Были отмечены нежелательные явления: лейкопения, лимфопения, нейтропения и тромбоцитопения, которые, в основном, были слабой или средней степени тяжести и не привели к приостановке терапии.

Пациенты пожилого возраста

В исследованиях FLAURA и AURA 3 (N=1142), 43% пациентов были в возрасте 65 лет и старше и 13% были в возрасте 75 лет и старше. У пациентов в возрасте 65 лет и старше, по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет, чаще наблюдались нежелательные реакции, приводившие к изменению режима дозирования (приостановка терапии или отмена препарата) (13,4% и 7,6%, соответственно). Типы нежелательных реакций в зависимости от возраста не отличались. У пациентов более пожилого возраста чаще отмечались реакции 3 степени тяжести и выше, по сравнению с пациентами более молодого возраста (13,4% по сравнению с 9,3%). Эффективность терапии в этой группе пациентов не отличалась от таковой у более молодых пациентов. В исследованиях II фазы AURA были

получены согласующиеся данные по эффективности и безопасности.

Передозировка

В клинических исследованиях I/II фазы ограниченное количество пациентов получали препарат в суточных дозах до 240 мг, при этом не было выявлено дозолимитирующей токсичности. У пациентов, получавших в этих исследованиях препарат Тагриссо в суточных дозах 160 мг и 240 мг, наблюдалось повышение частоты и тяжести некоторых типичных для ингибиторов тирозинкиназы EGFR нежелательных явлений (в основном, диареи и кожной сыпи), по сравнению с дозой 80 мг. Информация о случайных передозировках препарата у пациентов ограничена. Все случаи представляли собой отдельные эпизоды приема по ошибке пациентами дополнительной суточной дозы препарата Тагриссо без клинических последствий.

Специфическое лечение передозировки препарата Тагриссо отсутствует. При подозрении на передозировку прием препарата Тагриссо следует приостановить и начать симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетические взаимодействия

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 могут уменьшить экспозицию осимертиниба. Осимертиниб может повысить экспозицию субстратов VCRP.

Активные вещества, которые могут повысить концентрацию осимертиниба в плазме

Исследования *in vitro* показали, что I фаза метаболизма осимертиниба протекает, в основном, с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP3A5. В клиническом фармакокинетическом исследовании у пациентов, одновременно принимавших осимертиниб и итраконазол 200 мг два раза в сутки (мощный ингибитор CYP3A4), не отмечено клинически значимого влияния на экспозицию осимертиниба (AUC увеличилась на 24%, а C_{max} понизилась на 20%). Поэтому ингибиторы CYP3A4, вероятно, не оказывают влияния на экспозицию осимертиниба. Дополнительные катализирующие ферменты не идентифицированы.

Активные вещества, которые могут понизить концентрацию осимертиниба в плазме

В клиническом фармакокинетическом исследовании значение AUC осимертиниба в равновесном состоянии понижалось на 78% у пациентов при одновременном применении с рифампицином (600 мг в сутки в течение 21 суток). Подобным образом, экспозиция метаболита AZ5104 уменьшалась на 82% (AUC) и 78% (C_{max}). Совместное применение

мощных индукторов CYP3A (например, фенитоин, рифампицин и карбамазепин) с препаратом Тагриссо противопоказано.

Умеренные индукторы CYP3A4 (например, бозетан, эфавиренз, этравирин, модафинил) могут также снижать экспозицию осимертиниба, поэтому, следует с осторожностью применять их одновременно с осимертинибом, и, по возможности, избегать такой комбинации препаратов. Клинические данные, позволяющие рекомендовать коррекцию дозы препарата Тагриссо, отсутствуют. Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, на осимертиниб

В клиническом фармакокинетическом исследовании совместное применение омепразола не приводило к клинически значимым изменениям экспозиции осимертиниба. Препараты, изменяющие pH желудка, можно применять одновременно с препаратом Тагриссо без ограничений.

Активные вещества, на концентрацию в плазме которых может влиять препарат Тагриссо

По данным исследований *in vitro* осимертиниб является конкурентным ингибитором белков-транспортёров BCRP.

В клиническом фармакокинетическом исследовании совместное применение препарата Тагриссо с розувастатином (чувствительным субстратом BCRP) повышало AUC и C_{max} розувастатина на 35% и 72%, соответственно. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, принимающими препараты, распределение которых зависит от BCRP, с узким терапевтическим индексом, на фоне терапии препаратом Тагриссо для исключения симптомов нарушения переносимости данных медикаментов в результате их возросшей экспозиции (см. раздел «Фармакокинетика»).

В клиническом фармакокинетическом исследовании одновременное применение препарата Тагриссо с симвастатином (чувствительным субстратом CYP3A4) понижало AUC и C_{max} симвастатина на 9% и 23%, соответственно. Эти изменения достаточно малы и, вероятно, не имеют клинического значения. Маловероятно возникновение фармакокинетических взаимодействий с субстратами изофермента CYP3A4. Не изучались взаимодействия с ферментами, регулируемые PXR, кроме CYP3A4. Нельзя исключать риск снижения экспозиции гормональных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Тагриссо.

Особые указания

Определение статуса мутации в гене EGFR

При рассмотрении вопроса о назначении препарата Тагриссо в качестве терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ, важно подтвердить наличие мутации в гене EGFR. Статус мутации необходимо определять в опухолевой ДНК, полученной из образца ткани опухоли, или в свободно циркулирующей опухолевой ДНК, полученной из образца плазмы крови, с помощью валидированного теста. Следует использовать только надежные, обоснованные и чувствительные методы исследования с подтвержденной диагностической значимостью в определении статуса мутации в ДНК опухоли (выделенной из образца ткани опухоли или плазмы крови). Выявление у пациента мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) – в случае терапии первой линии, или мутации T790M – в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR) в ткани опухоли или плазме крови свидетельствует о наличии показания для применения препарата Тагриссо. В случае отрицательного результата тестирования плазмы крови рекомендуется определение мутации в ткани опухоли для исключения возможного ложноотрицательного результата при анализе свободно циркулирующей опухолевой ДНК.

Интерстициальная болезнь легких

При применении препарата Тагриссо в клинических исследованиях регистрировались тяжелые, жизнеугрожающие и летальные случаи интерстициальной болезни легких или сходных нежелательных реакций (например, пневмонит). В большинстве случаев при прекращении терапии состояние пациента улучшалось, или данная нежелательная реакция разрешалась. В клинические исследования не включались пациенты с интерстициальной болезнью легких в анамнезе, интерстициальной болезнью легких, вызванной приемом лекарственных препаратов, лучевым пневмонитом, требующим назначения глюкокортикостероидов, а также с любыми клиническими симптомами интерстициального заболевания легких (см. раздел «Побочное действие»).

Интерстициальная болезнь легких или сходные нежелательные реакции (например, пневмонит) отмечены у 3,9% пациентов и привели к летальному исходу у 0,4% из 1142 пациентов, получавших препарат Тагриссо в клинических исследованиях FLAURA и AURA. Частота интерстициальной болезни легких составила 10,4% у японцев, 1,8% у других пациентов азиатской популяции и 2,8% у пациентов неазиатского происхождения (см. раздел «Побочное действие»).

Следует внимательно оценивать всех пациентов с острым развитием и/или необъяснимым ухудшением легочных симптомов (одышка, кашель, повышение температуры тела), чтобы

исключить интерстициальную болезнь легких. Терапию препаратом Тагриссо следует приостановить на период обследования для уточнения этих симптомов. Если диагностирована интерстициальная болезнь легких, необходимо отменить терапию препаратом Тагриссо и начать соответствующее лечение.

Удлинение интервала QTc

При приеме препарата Тагриссо наблюдается удлинение интервала QTc. Удлинение интервала QTc может повысить риск развития желудочковых тахикардий (например, желудочковая тахикардия типа «пируэт») или наступления внезапной смерти. В исследованиях FLAURA и AURA не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с нарушением ритма сердца (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты с клинически значимыми нарушениями ритма и проводимости при регистрации ЭКГ в покое (например, значение интервала QTc более 470 мсек), были исключены из этих исследований (см. раздел «Побочное действие»).

По возможности, следует избегать применения осимертиниба у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями электролитного состава и пациентам, принимающим препараты, удлиняющие интервал QTc, следует периодически выполнять ЭКГ и определять концентрацию электролитов. Терапию необходимо приостановить у пациентов со значениями интервала QTc выше 500 мсек, выявленными хотя бы двукратно при повторных регистрациях ЭКГ, до уменьшения длительности интервала QTc менее 481 мсек или до исходного значения (если исходная длительность интервала QTc была не менее 481 мсек), а затем возобновить терапию с уменьшенной дозы препарата (см. Таблицу 1). Если на фоне удлинения интервала QT развивается желудочковая тахикардия по типу «пируэт», полиморфная желудочковая тахикардия или признаки/симптомы тяжелого нарушения ритма сердца, терапию осимертинибом следует отменить.

Нарушения сократимости сердца

Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не менее чем на 10% и до уровня менее 50% было отмечено у 3,9% пациентов (35/908), получавших препарат Тагриссо в клинических исследованиях, у которых ФВЛЖ оценивалась до начала терапии и, по крайней мере, однократно во время терапии. Доступные данные клинических исследований не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи снижения сократимости сердца с приемом препарата Тагриссо. Пациентам с факторами риска заболеваний сердца и сопутствующими состояниями, которые могут повлиять на ФВЛЖ,

а также пациентам, у которых во время лечения возникают значимые кардиологические симптомы, следует контролировать функцию сердечно-сосудистой системы, в том числе, ФВЛЖ до начала лечения и на фоне терапии.

Кератит

Кератит был отмечен у 0,7% (n=8) из 1142 пациентов, получавших препарат Тагриссо в исследованиях FLAURA и AURA. При появлении возможных симптомов кератита, таких как острое развитие или усиление воспаления глаз, слезотечения, светочувствительности, нечеткости зрения, боли в глазах и/или покраснения глаз необходимо срочно обратиться к офтальмологу (см. раздел «Способ применения и дозы», Таблица 1).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат Тагриссо не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 мг, 80 мг.

Для таблеток 40 мг: по 10 таблеток в перфорированном алюминиевом блистере. 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Для таблеток 80 мг: по 10 таблеток в перфорированном алюминиевом блистере. 1 или 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Хранение

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Производитель

АстраЗенека АБ, ПЭТ Мультиперпес, Гартунаваген, Содерталье, 15185, Швеция

AstraZeneca AB, PET Multipurpose, Gartunavagen, Sodertalje, 15185, Sweden

Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества

АстраЗенека АБ, ПЭТ Пэкиджинг, Гартунаваген, Содерталье, 15185, Швеция

AstraZeneca AB, PET Packaging, Gartunavagen, Sodertalje, 15185, Sweden

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве

и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698