

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «05» 02 2021 г.
№N036408 (40 мг),
№N036409 (80 мг)

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (листок-вкладыш)

Торговое название

Тагриссо™

Международное непатентованное название

Осимертиниб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг и 80 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Протеинкиназы ингибиторы. Осимертиниб
Код АТХ L01XE35

Показания к применению

Монотерапия у взрослых пациентов

- первой линии лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)
- для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с позитивным статусом мутации

T790M рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ
- зверобой продырявленный не следует применять совместно с препаратом Тагриссо™
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены)
- беременность и период грудного вскармливания

Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат применяют по назначению врача. Следует проинформировать врача перед назначением препарата и в период терапии препаратом в следующих случаях:

- пневмония (интерстициальное заболевание легких)
- заболевание органов зрения
- сердечно-сосудистые заболевания
- внезапное затруднённое дыхания, сопровождаемое кашлем или жаром при применении препарата
- сильное шелушение кожи при применении препарата
- явления, описанные в разделе «Описание нежелательных реакций» данного листка-вкладыша

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Фармакокинетические взаимодействия

Мощные индукторы CYP3A4 могут снижать воздействие осимертиниба. Осимертиниб может увеличивать воздействие субстратов белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и Р-гликопротеина (P-gp).

Активные вещества, которые могут увеличивать концентрацию осимертиниба в плазме

Фаза I метаболизма осимертиниба главным образом происходит с помощью CYP3A4 и CYP3A5. У пациентов, принимавших одновременно осимертиниб и 200 мг итраконазола два раза в сутки (сильный ингибитор CYP3A4) не наблюдалось клинически значимого влияния на воздействие осимертиниба (площадь под кривой (AUC) увеличилась на 24%, а C_{max} уменьшилась на 20 %). Таким образом, ингибиторы CYP3A4 вероятно не оказывают влияние на воздействие осимертиниба. Дальнейшие катализирующие ферменты выявлены не были.

Активные вещества, которые могут снижать концентрацию осимертиниба в плазме

При комбинированном назначении осимертиниба с рифампицином (600 мг ежедневно в течение 21 дня) значение AUC осимертиниба в равновесном состоянии понижалось на 78%. Аналогичным образом, воздействие метаболита AZ5104 уменьшилось на 82% (AUC) и 78% (C_{max}).

Рекомендуется избегать одновременного назначения сильных индукторов CYP3A (например, фенитоина, рифампицина и карбамазепина) с препаратом Тагриссо™. Умеренные индукторы CYP3A4 (например, босентан, эфавиренц, этравириин, модафинил) также могут уменьшать воздействие осимертиниба, и их следует использовать с осторожностью или избегать применения данной комбинации, когда это возможно. Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата Тагриссо™ при применении с указанными препаратами. Одновременное применение зверобоя противопоказано.

Влияние активных веществ, уменьшающих желудочную кислоту, на осимертиниб

Совместное применение омепразола и осимертиниба не приводило к клинически значимым изменениям воздействия последнего. Препараты, изменяющие pH желудка, могут быть назначены одновременно с препаратом Тагриссо™ без каких-либо ограничений.

Активные вещества, концентрации в плазме которых могут быть изменены препаратом Тагриссо™

Осимертиниб является конкурентным ингибитором транспортеров BCRP (белок резистентности рака молочной железы).

Совместное применение препарата Тагриссо™ с розувастатином (чувствительным субстратом BCRP) показало увеличение значений AUC и C_{max} розувастатина на 35% и 72% соответственно. Пациенты, принимающие сопутствующие лекарственные препараты с предрасположенностью к зависимости от BCRP и узким терапевтическим диапазоном должны тщательно наблюдаться на наличие признаков изменения переносимости сопутствующего лекарственного препарата в результате увеличения его воздействия при приеме препарата Тагриссо™.

Совместное применение препарата Тагриссо™ с симвастатином (чувствительный субстрат CYP3A4) уменьшало значения AUC и C_{max} симвастатина на 9% и 23% соответственно. Эти изменения незначительны и вероятно не имеют клинического значения. Нельзя исключать риск снижения эффективности гормональных контрацептивов.

В исследовании лекарственного взаимодействия прегнан-Х-рецептора (PXR) совместное применение препарата Тагриссо™ с фексофенадином (субстрат P-гр) повышало значения AUC и C_{max} фексофенадина на 56% (90% ДИ 35, 79) и 76% (90% ДИ 49, 108) после однократной дозы и на 27% (90% ДИ 11, 46) и 25% (90% ДИ 6, 48) в равновесном состоянии, соответственно. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами, принимающими препараты, распределение которых зависит от P-гр и которые имеют узкий терапевтический диапазон (дигоксин, дабигатран, алискирен) на фоне терапии препаратом Тагриссо™, для исключения признаков нарушения переносимости данных лекарственных препаратов в результате увеличения их воздействия.

Специальные предупреждения

Оценка статуса мутации EGFR

При рассмотрении вопроса о применении препарата Тагриссо™ в качестве лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого, важно, чтобы был определен позитивный статус мутации EGFR. Валидированный анализ должен проводиться с использованием опухолевой ДНК, полученной из образца ткани или из циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), полученной из образца плазмы. Должны использоваться только устойчивые, надежные и чувствительные тесты с доказанной полезностью для определения статуса мутации EGFR гена опухолевой ДНК (полученной из образца ткани или плазмы).

Позитивное определение статуса мутации EGFR с использованием теста на основе ткани или плазмы указывает на приемлемость лечения препаратом Тагриссо™. Однако, если используется тест цоДНК на основе плазмы и результат является отрицательным, рекомендуется провести дополнительный анализ тканей, в связи с вероятностью ложных отрицательных результатов с использованием теста на основе плазмы.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

Тяжелое, угрожающее жизни или фатальное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) или нежелательные реакции, схожие с проявлением ИЗЛ (например, пневмонит) отмечались у пациентов, получавших препарат Тагриссо™ в исследованиях. В большинстве случаев состояние пациентов улучшилось или нежелательные реакции были устранены после прерывания лечения.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) или нежелательные реакции, схожие с проявлением ИЗЛ (например, пневмонит) отмечались у 3.9% пациентов и были смертельными у 0.4%, получивших препарат Тагриссо™. Для исключения наличия ИЗЛ, необходимо проводить тщательную оценку всех пациентов с острым началом заболевания и/или необъяснимым усугублением выраженности симптомов легочных заболеваний (одышка, кашель, лихорадка). Лечение препаратом должно быть прервано до окончательного исследования указанных симптомов. В случае выявления ИЗЛ, применение препарата Тагриссо™ следует прекратить и назначить соответствующее лечение по мере необходимости. Возобновление лечения препаратом Тагриссо™ возможно только после тщательного соотношения пользы и риска для данного пациента.

Синдром Стивенса-Джонсона

Случаи развития синдрома Стивенса-Джонсона, связанные с лечением препаратом Тагриссо™, встречались редко. Перед началом лечения необходимо проинформировать пациентов о признаках и симптомах синдрома Стивенса-Джонсона. При появлении признаков и симптомов синдрома Стивенса-Джонсона, прием препарата Тагриссо™ должен быть немедленно приостановлен или прекращен.

Удлинение скорректированного интервала QT

У пациентов, получающих препарат Тагриссо™, происходит удлинение скорректированного интервала QT. Удлинение скорректированного интервала QT может привести к повышенному риску желудочковых

тахикардии (например, к пируэтной желудочковой тахикардии) или к внезапной смерти. Не отмечалось аритмических событий у пациентов, получавших препарат Тагриссо™.

По возможности следует избегать применения осимертиниба у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала *QT*. Периодический мониторинг с помощью электрокардиограмм (ЭКГ) и электролитов следует проводить у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, нарушением баланса электролитов или у тех, кто принимает лекарственные средства, которые, как известно, удлиняют скорректированный интервал *QT*. Лечение препаратом следует отменить у пациентов, у которых удлинение скорректированного интервала *QT* составляет более 500 м\сек, по меньшей мере, на 2х отдельных ЭКГ до тех пор, пока удлиненный скорректированный интервал *QT* не станет меньше 481 м\сек или не восстановится до исходного уровня, и в том случае, если исходный скорректированный интервал *QT* будет больше или равен 481 м\сек, можно возобновить применение препарата Тагриссо™ с уменьшенной дозой как указано в Таблице 1 в разделе «Режим дозирования». Применение осимертиниба следует окончательно прекратить у пациентов, у которых наблюдается удлинение скорректированного интервала *QT* в сочетании с любым из следующих факторов: пируэтная желудочковая тахикардия, полиморфная желудочковая тахикардия, признаки/симптомы серьезной аритмии.

Изменения в сердечной сократимости

Наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на 10% и более; снижение менее чем на 50% произошло у 3.9% (35/908) пациентов, получавших препарат Тагриссо™, у которых были исходные показатели и, по крайней мере, одна последующая оценка ФВЛЖ. У пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и состояниями, которые могут негативно воздействовать на ФВЛЖ, следует проводить кардиологический мониторинг, включая оценку ФВЛЖ на исходном уровне и во время лечения. Пациентам, у которых во время лечения развиваются признаки/симптомы сердечных заболеваний, следует проводить кардиологический мониторинг, включая оценку ФВЛЖ.

Кератит

Случаи кератита были зарегистрированы у пациентов, получавших препарат Тагриссо™. Пациенты, имеющие признаки и симптомы, указывающие на кератит, такие как острое или ухудшающееся воспаление глаза, слезоточивость, светочувствительность, размытое зрение, боль в глазах и /или покраснение глаз должны быть незамедлительно направлены к специалисту в области офтальмологии.

Возраст и масса тела

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) или пациентов с низкой массой тела (<50 кг) повышается риск развития нежелательных явлений 3 степени или выше. За такими пациентами рекомендуется тщательное наблюдение.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит < 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку 40 мг или 80 мг, то есть, практически не содержит натрия.

Применение в педиатрии

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

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с репродуктивным потенциалом должны избегать наступления беременности во время терапии препаратом Тагриссо™. Пациентам следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию во время приема препарата 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 воздействия гормональных контрацептивов.

Во время беременности или лактации

Отсутствуют данные о применении осимертиниба у беременных женщин. Учитывая механизм действия и доклинические данные, применение осимертиниба в период беременности может причинить вред плоду. Не следует применять препарат Тагриссо™ во время беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения осимертинибом.

Неизвестно, выделяется ли осимертиниб или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для детей, получающих грудное вскармливание. Необходимо прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Тагриссо™.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Тагриссо™ не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Рекомендации по применению

Лечение препаратом Тагриссо™ должно назначаться врачом, обладающим опытом применения противоопухолевой терапии.

При рассмотрении вопроса о применении препарата Тагриссо™ в качестве лечения местнораспространенного или метастатического НМРЛ, необходимо, определить статус мутации EGFR в образцах опухоли или плазмы, используя валидированный метод исследования.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 80 мг осимертиниба один раз в сутки до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Препарат Тагриссо™ необходимо принимать в одно и то же время каждый день независимо от приема пищи.

С учетом индивидуальных особенностей безопасности и переносимости препарата, может потребоваться прерывание и/или уменьшение дозы.

Если требуется уменьшение дозы, то дозировка препарата должна быть уменьшена до 40 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Коррекция дозы по причинам возраста пациента, веса тела, пола, этнической принадлежности и статуса курения не требуется.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с легкой, умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Безопасность и эффективность препарата не установлены у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина (CLcr) менее чем 15 мл/мин, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта) или на диализе. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с тяжелой и терминальной стадией почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) или средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) корректировка дозы не требуется. У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (общий билирубин меньше или равен верхней границе нормы (ВГН) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) больше ВГН или общий билирубин превышает в 1.0-1.5 раза ВГН при любом уровне АСТ) или умеренной степенью печеночной недостаточности (общий билирубин в 1.5-3 раза превышает ВГН при любом уровне АСТ). У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью безопасность и эффективность препарата не установлена. Применение препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не рекомендуется до появления дополнительных данных.

Рекомендации по коррекции дозы в случае токсических нежелательных явлений представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые модификации дозы для препарата Тагриссо™

Орган-мишень	Нежелательная реакция^a	Модификация дозы
Легкие	ИЗЛ/Пневмония	Прекращение приема препарата Тагриссо™
Сердце	Скорректированный интервал QT, превышающий 500 м\сек, по меньшей мере, на 2х отдельных ЭКГ	Отмена приема препарата Тагриссо™ до тех пор, пока скорректированный интервал QT не станет меньше 481 м\сек или не восстановится до исходного уровня; если исходный скорректированный интервал QT будет больше или равен 481 м\сек возобновлять

		терапию необходимо при уменьшенной дозе (40 мг)
	Удлинение скорректированного интервала QT с признаками/симптомами серьезной аритмии	Прекращение на постоянной основе приема препарата Тагриссо™
Другие	Нежелательная реакция 3 степени или выше	Отмена приема препарата Тагриссо™ на срок до 3 недель
	Если нежелательная реакция 3 степени или выше измениться до степени 0-2 после приостановки назначения препарата Тагриссо™ на срок до 3 недель	Препарат Тагриссо™ может быть назначен снова при аналогичной дозе (80 мг) или при меньшей дозе (40 мг)
	Нежелательная реакция 3 степени или выше, которая не меняется до степени 0-2 после отмены приема препарата Тагриссо™ на срок до 3 недель	Прекращение на постоянной основе приема препарата Тагриссо™.

^a Примечание: ЭКГ- Электрокардиограммы; скорректированный интервал QT- скорректированная величина интервала QT, рассчитанная по частоте сердечных сокращений

Метод и путь введения

Данный лекарственный препарат предназначен для перорального применения. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой и при этом, не применяя дробление, раскалывание или разжевывание.

Если пациент не может проглотить таблетку, в таком случае таблетку сначала можно растворить в 50 мл негазированной воды. Таблетку следует поместить в воду не измельчая, перемешать до полного растворения и быстро выпить. Затем следует добавить половину стакана воды, чтобы убедиться в отсутствии остатков таблетки и затем быстро выпить полученную суспензию. Никаких других жидкостей добавлять не следует. Если требуется введение через назогастральный зонд, следует соблюдать описанный выше процесс, но с использованием объема 15 мл для первоначального растворения и 15 мл для последующего промывания остатков. Получаемые 30 мл жидкости следует вводить в соответствии с инструкциями производителя назогастрального зонда с соответствующим промыванием водой. Суспензию и остатки следует вводить в течение 30 минут после растворения таблетки в воде.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

У пациентов, получающих Тагриссо™ в суточных дозах 160 мг - 240 мг, может наблюдаться увеличение частоты и тяжести ряда типичных нежелательных явлений, вызванных терапией ингибиторов тирозинкиназы EGFR (главным образом диарея и кожная сыпь) по сравнению с дозой 80 мг.

Опыт случайных передозировок у людей ограничен. Все явления передозировок были отдельными случаями пациентов, принимавших дополнительную суточную дозу препарата Тагриссо™ по ошибке, без каких-либо клинических последствий.

Лечение: специфического лечения в случае передозировки препаратом Тагриссо™ не существует. В случае подозрения на передозировку, прием препарата Тагриссо™ следует приостановить и начать симптоматическое лечение.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

В случае пропуска приема препарата Тагриссо™, пропущенная доза должна быть принята, не позднее чем за 12 часов до стандартного приема следующей дозы.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Нежелательные реакции классифицированы по частоте развития. Категории частоты определяются в соответствии со следующими условными обозначениями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), не часто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (исходя из известных данных, частота не может быть оценена).

Очень часто

- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, стоматит)
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (сыпь, эритема, фолликулит, акне, дерматит, акнеформный дерматит, эрозия кожи; сухость кожи, трещины на коже, ксероз, экзема, ксеродермия; заболевания, воспаление, инфекция ногтевого ложа, изменение цвета ногтей, пигментация, поражение, токсическое поражение, дистрофия ногтей, инфекция ногтей, бугристость ногтей, онихалгия (боль в ногтевых пластинах), онихоклазия, онихолизис, онихомадезис, онихомаляция, паронихия; зуд, генерализованный зуд, зуд век)
- отклонение лабораторных показателей (снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, снижение количества тромбоцитов, снижение количества нейтрофилов)

Часто

- нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения (интерстициальное заболевание легких, пневмония)

Нечасто

- удлинение скорректированного интервала QT
- мультиформная эритема
- нарушения со стороны органа зрения (кератит, точечный кератит, эрозия роговицы, дефект эпителия роговицы)
- кожный васкулит (воспалительный процесс в кровеносных сосудах кожи, что может привести к появлению синяков или кожной сыпи, не бледнеющей при надавливании)

Редко

- синдром Стивенса-Джонсона.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество - осимертиниба мезилат, 47.7 мг и 95.4 мг (эквивалентно осимертинибу 40.0 мг и 80.0 мг соответственно),

вспомогательные вещества - маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия стеарилфумарат,

оболочка таблетки - спирт поливиниловый, титана диоксид (Е 171), макрогол 3050, тальк, железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172), железа оксид черный (Е 172), вода очищенная.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой бежевого цвета, с гравировкой «AZ» над «40» на одной стороне и ровные на другой стороне (*для дозировки 40 мг*).

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой бежевого цвета, с гравировкой «AZ 80» на одной стороне и ровные на другой стороне (*для дозировки 80 мг*).

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из твердой фольги алюминиевой и приваренной к ней фольги алюминиевой ламинированной.

По 3 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АстраЗенека АБ, 18 СЕ- 151 85, Сёдертаље, Швеция

Тел.: +46 8 553 260 00

Факс: +46 8 553 290 00

adverse.events.kz@astrazeneca.com

Держатель регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, 18 СЕ- 151 85, Сёдертаље, Швеция

Тел.: +46 8 553 260 00

Факс: +46 8 553 290 00

adverse.events.kz@astrazeneca.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство ЗАК “АстраЗенека Ю-Кей Лимитед”,

Республика Казахстан, г. Алматы, 050022

Ул. Шевченко, 144

Тел.: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

adverse.events.kz@astrazeneca.com