

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**Тагриссо**

**Регистрационный номер:** ЛП-004492

**Торговое наименование:** Тагриссо

**Международное непатентованное или группировочное 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**  
**40** на одной стороне.

**Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 80 мг:**

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

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

**Код АТХ:** L01EB04.

### **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 (IC<sub>50</sub>) 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 IC<sub>50</sub> 480 нмоль – 1,9 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 составляет 70% (90% доверительный интервал (ДИ) 67-73). 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% 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 осимертиниба с белками плазмы по данным исследований *in vitro* составляет 94,7%. Было показано, что осимертиниб также может образовывать ковалентную связь с белками плазмы крысы и человека, сывороточным альбумином человека и гепатоцитами крысы и человека.

### Метаболизм

Исследования *in vitro* показали, что осимертиниб метаболизируется, преимущественно, изоферментами цитохрома CYP3A4 и CYP3A5. 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 неизменный 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. Среднее геометрическое 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 неизменный 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 CYP3A4/5, 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 ингибирует гликопротеин P (P-gp), OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 и MATE2K.

### Влияние осимертиниба на P-gp и белок резистентности рака молочной железы (BCRP)

По результатам исследований *in vitro* осимертиниб является субстратом P-gp и BCRP, но, маловероятно, что осимертиниб в клинически значимых дозах вступает в клинически значимое лекарственное взаимодействие с активными веществами. По данным

исследований *in vitro*, осимертиниб является ингибитором BCRP (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 (65% женщины), 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; изменение  $AUC_{ss}$  осимертиниба ожидается в пределах 20% 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. Анализ популяционной фармакокинетики показал, что концентрация альбумина в сыворотке крови являлась существенным ковариатом; изменение  $AUC_{ss}$  осимертиниба ожидается в пределах 30% в диапазоне концентрации альбумина от 29 до 46 г/л, соответственно (от 95% до 5% квантилей), по сравнению с  $AUC_{ss}$  при медиане исходной концентрации альбумина 39 г/л. Эти изменения экспозиции в зависимости от массы тела и исходной концентрации альбумина в сыворотке крови не считаются клинически значимыми.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Осимертиниб элиминируется, в основном, печенью. В клиническом исследовании у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью, n=7) и средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью, n=5) не было отмечено увеличения экспозиции после однократного приема препарата Тагриссо в дозе 80 мг по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=10). 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 (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), 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (концентрация общего билирубина составляет от 1,5 до 3 ВГН при любом значении активности АСТ) и 1216 пациентов с нормальной функцией печени (концентрация общего билирубина и значение активности АСТ не превышают ВГН) была схожей. Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени отсутствуют (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

В клинических исследованиях у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК), рассчитанный по формуле Коккрофта-Гоулта, от 15 до менее 30 мл/мин; n=7) после однократного приема препарата Тагриссо в дозе 80 мг было отмечено увеличение AUC и  $C_{max}$  в 1,85 и 1,19 раза, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (КК не менее 90 мл/мин; n=8). Кроме того, по данным популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 593 пациента с нарушением функции почек легкой степени тяжести (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. Пациенты с КК не более 10 мл/мин в клинические исследования не включались.

#### **Показания к применению**

Адьювантная терапия немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов после полной резекции опухоли в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21).

Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене 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.

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе.

Нарушение функции печени тяжелой степени тяжести.

Детский возраст 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, бозентан, 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 6 недель после окончания терапии для женщин и 4 месяцев для мужчин.

### 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 и у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих средства контрацепции.

### 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 детенышей, 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 с помощью валидированного теста:

- делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в образцах ткани опухоли в случае адъювантной терапии и в образцах ткани опухоли или свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови, в случае терапии первой линии);
- мутация T790M (в образцах ткани опухоли или свободно циркулирующей ДНК опухоли, выделенной из плазмы крови, в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR).

#### Дозы

Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.

#### Продолжительность терапии

В случае адъювантной терапии рекомендуемая продолжительность лечения составляет 3 года. Терапия длительностью более 3 лет не была изучена. При наступлении рецидива заболевания или развитии неприемлемой токсичности прием препарата следует прекратить.

В случае местно-распространенного или метастатического рака легкого лечение продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

#### Пропуск дозы



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**

| <b>Орган-мишень</b> | <b>Нежелательная реакция<sup>1</sup></b>  | <b>Коррекция дозы</b>  |
|---------------------|---|--|
| <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 серьезной 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 тяжести 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   | Прекращение терапии препаратом   |

|  |   |          |
|--|---|----------|
|  | реакции после приостановки терапии на 3 недели не уменьшилась с 3 степени тяжести или выше до 0-2 степени тяжести | Тагриссо |
|--|---|----------|

<sup>1</sup> Степень тяжести нежелательных явлений указана согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТСАЕ) 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*

По результатам клинических исследований, пациентам с нарушением функции печени легкой (класс А по Чайлд-Пью) и средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Аналогично, по данным популяционного фармакокинетического анализа, 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) или средней степени тяжести (концентрация общего билирубина составляет от 1,5 до 3 ВГН при любом значении активности АСТ) коррекция дозы не рекомендуется. Эффективность и безопасность осимертиниба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не изучалась, поэтому применение препарата Тагриссо у таких пациентов противопоказано (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

На основании результатов клинических исследований и по данным популяционного фармакокинетического анализа, пациентам с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Безопасность и эффективность осимертиниба не были установлены у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) или получающих диализ, поэтому применение препарата Тагриссо у таких пациентов противопоказано. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Тагриссо у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (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 1479 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в трех рандомизированных исследованиях III фазы (адьювантная терапия в исследовании ADAURA, первая линия терапии в исследовании FLAURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), двух исследованиях II фазы, 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 (47%), сыпь (45%), паронихия (33%), сухость кожи (32%) и стоматит (24%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести составили 9% и 0,1%, соответственно. У 3,2% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития

нежелательных лекарственных реакций. У 4,6% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций.

В клинические исследования не включались пациенты с наличием в анамнезе интерстициальной болезни легких; интерстициальной болезни легких, вызванной применением лекарственных средств; лучевого пневмонита, требовавшего применения глюкокортикостероидов; а также с признаками клинически активной интерстициальной болезни легких. Пациенты с клинически значимыми нарушениями сердечного ритма и проводимости, выявленными при регистрации ЭКГ (например, значение интервала QTc более 470 мсек) не включались в клинические исследования. На этапе отбора в исследование и затем каждые 12 недель во время участия в исследовании у пациентов оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

#### Список нежелательных реакций в виде таблиц

Нежелательные реакции были распределены по категориям частоты в Таблице 2, где было возможно, на основании частоты зарегистрированных сопоставимых нежелательных явлений по объединенным данным 1479 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR, которые получали препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки в исследованиях ADAURA, FLAURA, AURA 3, AURAex, AURA 2 и AURA 1.

Нежелательные лекарственные реакции сгруппированы по классам систем и органов в соответствии с Медицинским словарем нормативно-правовой деятельности (MedDRA) 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 ADAURA, FLAURA и AURA<sup>1</sup>**

| <b>Классы систем и органов в соответствии с MedDRA</b>                        | <b>Суммарная частота нежелательных лекарственных реакций всех степеней тяжести по СТСАЕ<sup>2</sup></b> | <b>Частота нежелательных лекарственных реакций 3 степени тяжести и выше по СТСАЕ<sup>2</sup></b> |
|---|---|--|
| <b>Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными</b> |   |  |

| <b>терминами MedDRA</b>   |                           |       |
|---|---------------------------|-------|
| <b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>                             |                           |       |
| Апластическая анемия  | Редко (0,07%)             | 0,07% |
| <b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b> |                           |       |
| Носовое кровотечение  | Часто (5%)                | 0%    |
| Интерстициальная<br>болезнь легких <sup>3</sup>                                       | Часто (3,7%) <sup>4</sup> | 1,1%  |
| <b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>                                |                           |       |
| Диарея  | Очень часто (47%)         | 1,4%  |
| Стоматит <sup>5</sup>   | Очень часто (24%)         | 0,5%  |
| <b>Нарушения со стороны органа зрения</b>   |                           |       |
| Кератит <sup>6</sup>  | Нечасто (0,7%)            | 0,1%  |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</b>                                |                           |       |
| Сыпь <sup>7</sup>   | Очень часто (45%)         | 0,7%  |
| Паронихия <sup>8</sup>  | Очень часто (33%)         | 0,4%  |
| Сухость кожи <sup>9</sup>   | Очень часто (32%)         | 0,1%  |
| Зуд <sup>10</sup>   | Очень часто (17%)         | 0,1%  |
| Алопеция  | Часто (4,6%)              | 0%    |
| Крапивница  | Часто (1,9%)              | 0,1%  |
| Синдром ладонно-<br>подошвенной<br>эритродизестезии                                   | Часто (1,7%)              | 0%    |
| Мультиформная<br>эритема <sup>11</sup>  | Нечасто (0,3%)            | 0%    |
| Кожный васкулит <sup>12</sup>   | Нечасто (0,2%)            |       |
| Синдром Стивенса-<br>Джонсона <sup>13</sup>   | Редко (0,02%)             |       |
| <b>Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований</b>              |                           |       |
| Удлинение интервала<br>QTc <sup>14</sup>  | Нечасто (0,8%)            |       |
| <b>Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по СТСАЕ</b> |                           |       |
| Снижение количества   | Очень часто (65%)         | 1,2%  |

|   |                   |      |
|---|-------------------|------|
| лейкоцитов <sup>15</sup>                                |                   |      |
| Снижение количества лимфоцитов <sup>15</sup>            | Очень часто (62%) | 6%   |
| Снижение количества тромбоцитов <sup>15</sup>           | Очень часто (53%) | 1,2% |
| Снижение количества нейтрофилов <sup>15</sup>           | Очень часто (33%) | 3,2% |
| Повышение концентрации креатинина в крови <sup>15</sup> | Часто (9%)        | 0%   |

<sup>1</sup> Объединенные данные из исследований ADAURA, FLAURA и AURA (AURA 3, AURAex, AURA 2 и AURA 1); приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших, как минимум, одну дозу препарата Тагриссо в качестве рандомизированной терапии.

<sup>2</sup> Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.

<sup>3</sup> Включает: интерстициальная болезнь легких, пневмонит.

<sup>4</sup> Зарегистрировано 5 явлений 5 степени тяжести по СТСАЕ (летальные).

<sup>5</sup> Включает: изъязвление ротовой полости, стоматит.

<sup>6</sup> Включает: эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы, кератит, точечный кератит.

<sup>7</sup> Включает: акне, дерматит, акнеформный дерматит, лекарственная сыпь, эритема, фолликулит, пустула, сыпь, эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, пустулезная сыпь, везикулярная сыпь, эрозия кожи.

<sup>8</sup> Включает: заболевание ногтевого ложа, инфекция ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, обесцвечивание ногтей, заболевание ногтей, дистрофия ногтей, инфекция ногтей, пигментация ногтей, бугристость ногтей, токсическое поражение ногтей, онихолизис, онихомадезис, онихомаляция, паронихия.

<sup>9</sup> Включает: сухость кожи, экзема, трещины на коже, ксеродерма, ксероз.

<sup>10</sup> Включает: зуд век, зуд, генерализованный зуд.

<sup>11</sup> Мультиформная эритема была отмечена у 5 из 1479 пациентов в исследованиях ADAURA, AURA и FLAURA. Также были получены постмаркетинговые сообщения о случаях мультиформной эритемы, в том числе, 7 сообщений в исследовании постмаркетингового наблюдения (N=3578).

- <sup>12</sup> Расчетная частота. Верхний предел 95% ДИ для расчетного значения составляет 3/1479 (0,2%).
- <sup>13</sup> Один случай был отмечен в постмаркетинговом исследовании; частота была оценена по данным исследований ADAURA, FLAURA, AURA и постмаркетингового исследования (N=5057).
- <sup>14</sup> Частота удлинения интервала QTcF > 500 мсек.
- <sup>15</sup> Отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений.

**Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании ADAURA<sup>1</sup>**

| Классы систем и органов в соответствии с MedDRA  | Тагриссо (N=337)  |                                   | Плацебо (N=343)   |                                   |
|--|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
|  | Любая степень (%) | Степень 3 и выше (%) <sup>3</sup> | Любая степень (%) | Степень 3 и выше (%) <sup>3</sup> |
| <b>Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA</b> |                   |                                   |                   |                                   |
| <b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>          |                   |                                   |                   |                                   |
| Носовое кровотечение   | 5,6               | 0                                 | 0,9               | 0                                 |
| Интерстициальная болезнь легких <sup>4</sup>   | 3,0               | 0                                 | 0                 | 0                                 |
| <b>Нарушения со стороны органа зрения</b>  |                   |                                   |                   |                                   |
| Кератит <sup>5</sup>   | 0,6               | 0                                 | 0,3               | 0                                 |
| <b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>   |                   |                                   |                   |                                   |
| Диарея   | 46,3              | 2,4                               | 19,8              | 0,3                               |
| Стоматит <sup>6</sup>  | 28,2              | 1,8                               | 6,4               | 0                                 |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</b>   |                   |                                   |                   |                                   |
| Сыпь <sup>7</sup>  | 39,2              | 0,3                               | 19,0              | 0                                 |
| Паронихия <sup>8</sup>   | 36,5              | 0,9                               | 3,8               | 0                                 |

|   |      |     |      |     |
|---|------|-----|------|-----|
| Сухость кожи <sup>9</sup>   | 29,4 | 0,3 | 7,3  | 0   |
| Зуд <sup>10</sup>   | 19,3 | 0   | 8,7  | 0   |
| Алопеция  | 5,6  | 0   | 2,0  | 0   |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии  | 1,8  | 0   | 0    | 0   |
| Крапивница  | 1,5  | 0   | 0,3  | 0,3 |
| <b>Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований</b>              |      |     |      |     |
| Удлинение интервала QTc <sup>11</sup>   | 0,6  |     | 0    |     |
| <b>Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по СТСАЕ</b> |      |     |      |     |
| Снижение количества лейкоцитов <sup>12</sup>  | 54,0 | 0   | 25,4 | 0   |
| Снижение количества тромбоцитов <sup>12</sup>   | 47,2 | 0   | 6,6  | 0,3 |
| Снижение количества лимфоцитов <sup>12</sup>  | 43,8 | 2,2 | 14,4 | 0,9 |
| Снижение количества нейтрофилов <sup>12</sup>   | 25,6 | 0,3 | 10,2 | 0,3 |
| Повышение концентрации креатинина в крови <sup>12</sup>                               | 9,8  | 0   | 4,5  | 0,3 |

В исследовании ADAURA медиана продолжительности исследуемой терапии составила 22,5 месяцев у пациентов, получавших препарат Тагриссо, и 18,7 месяца в группе плацебо.

<sup>1</sup> Приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата Тагриссо в качестве рандомизированной терапии.

<sup>2</sup> Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального



института рака, версия 4.0.

- 3 Все реакции были 3 степени тяжести. Летальных исходов не отмечено.
- 4 Включает: интерстициальная болезнь легких, пневмонит.
- 5 Включает: кератит, точечный кератит, эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы.
- 6 Включает: стоматит, изъязвление полости рта.
- 7 Включает: акне, дерматит, акнеформный дерматит, лекарственная сыпь, эритема, фолликулит, пустула, сыпь, эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, пустулезная сыпь, везикулярная сыпь и эрозия кожи.
- 8 Включает: заболевание ногтевого ложа, инфекция ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, обесцвечивание ногтей, заболевание ногтей, дистрофия ногтей, инфекция ногтей, пигментация ногтей, бугристость ногтей, токсическое поражение ногтей, онихолизис, онихомадезис, онихомаляция и паронихия.
- 9 Включает: сухость кожи, экзема, трещины на коже, ксеродерма, ксероз.
- 10 Включает: зуд век, зуд, генерализованный зуд.
- 11 Частота удлинения интервала QTcF > 500 мсек.
- 12 Отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений.

**Таблица 4. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA<sup>1</sup>**

| Классы систем и органов в соответствии с MedDRA  | 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 (%) |
| <b>Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA</b> |                   |                      |   |                      |
| <b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>          |                   |                      |   |                      |
| Носовое  | 6,1               | 0                    | 5,1   | 0                    |

|   |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|
| кровотечение  |     |     |     |     |
| Интерстициальная<br>болезнь легких <sup>3</sup>   | 3,9 | 1,1 | 2,2 | 1,4 |
| <b>Нарушения со стороны органа зрения</b>   |     |     |     |     |
| Кератит <sup>4</sup>  | 0,4 | 0   | 1,4 | 0   |
| <b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>                                    |     |     |     |     |
| Диарея <sup>5</sup>   | 58  | 2,2 | 57  | 2,5 |
| Стоматит <sup>6</sup>   | 32  | 0,7 | 22  | 1,1 |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</b>                                    |     |     |     |     |
| Сыпь <sup>7</sup>   | 58  | 1,1 | 78  | 6,9 |
| Сухость кожи <sup>8</sup>   | 36  | 0,4 | 36  | 1,1 |
| Паронихия <sup>9</sup>  | 35  | 0,4 | 33  | 0,7 |
| Зуд <sup>10</sup>   | 17  | 0,4 | 17  | 0   |
| Алопеция  | 7,2 | 0   | 13  | 0   |
| Крапивница  | 2,2 | 0,7 | 0,4 | 0   |
| Синдром ладонно-<br>подошвенной<br>эритродизестезии                                       | 1,4 | 0   | 2,5 | 0   |
| <b>Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований</b>                  |     |     |     |     |
| Удлинение<br>интервала QTc <sup>11</sup>  | 1,1 |     | 0,7 |     |
| <b>Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по<br/>СТСАЕ</b> |     |     |     |     |
| Снижение<br>количества<br>лейкоцитов <sup>12</sup>  | 72  | 0,4 | 31  | 0,4 |
| Снижение<br>количества<br>лимфоцитов <sup>12</sup>  | 63  | 5,6 | 36  | 4,2 |
| Снижение<br>количества<br>тромбоцитов <sup>12</sup>                                       | 51  | 0,7 | 12  | 0,4 |

|   |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|
| Снижение количества нейтрофилов <sup>12</sup>           | 41  | 3,0 | 10  | 0   |
| Повышение концентрации креатинина в крови <sup>12</sup> | 8,8 | 0   | 6,7 | 0,4 |

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).

- <sup>1</sup> Приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата Тагриссо в качестве рандомизированной терапии.
- <sup>2</sup> Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.
- <sup>3</sup> Включает: интерстициальная болезнь легких, пневмонит.
- <sup>4</sup> Включает: эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы, кератит, точечный кератит.
- <sup>5</sup> Зарегистрировано 1 явление 5 степени тяжести по СТСАЕ (летальное) в группе препарата сравнения (ингибитор тирозинкиназы EGFR).
- <sup>6</sup> Включает: изъязвление полости рта, стоматит.
- <sup>7</sup> Включает: акне, дерматит, акнеформный дерматит, лекарственная сыпь, эритема, фолликулит, пустула, сыпь, эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, пустулезная сыпь, везикулярная сыпь, эрозия кожи.
- <sup>8</sup> Включает: сухость кожи, экзема, трещины на коже, ксеродерма, ксероз.
- <sup>9</sup> Включает: заболевание ногтевого ложа, инфекция ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, обесцвечивание ногтей, заболевание ногтей, дистрофия ногтей, инфекция ногтей, пигментация ногтей, бугристость ногтей, токсическое поражение ногтей, онихоалгия, онихоклазия, онихолизис, онихомадезис, онихомаляция, паронихия.
- <sup>10</sup> Включает: зуд век, зуд, генерализованный зуд.
- <sup>11</sup> Частота удлинения интервала QTcF > 500 мсек.
- <sup>12</sup> Отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений.

Таблица 5. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3<sup>1</sup>

| Классы систем и органов в соответствии с MedDRA  | Тагриссо<br>общая частота<br>(N=279) |                         | Химиотерапия<br>(пеметрексед/цисплатин или<br>пеметрексед/карбоплатин)<br>общая частота<br>(N=136) |                         |
|--|--------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|
|  | Любая степень<br>(%)                 | Степень 3 и выше<br>(%) | Любая степень<br>(%)   | Степень 3 и выше<br>(%) |
| <b>Степень тяжести по NCI<sup>2</sup></b>  |                                      |                         |  |                         |
| <b>Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA</b> |                                      |                         |  |                         |
| <b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>          |                                      |                         |  |                         |
| Носовое кровотечение   | 5,4                                  | 0                       | 1,5  | 0                       |
| Интерстициальная болезнь легких <sup>3,4</sup>   | 3,6                                  | 0,4                     | 0,7  | 0,7                     |
| <b>Нарушения со стороны органа зрения</b>  |                                      |                         |  |                         |
| Кератит <sup>5</sup>   | 1,1                                  | 0                       | 0,7  | 0                       |
| <b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>   |                                      |                         |  |                         |
| Диарея   | 41                                   | 1,1                     | 11   | 1,5                     |
| Стоматит <sup>6</sup>  | 19                                   | 0                       | 15   | 1,5                     |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</b>   |                                      |                         |  |                         |
| Сыпь <sup>7</sup>  | 34                                   | 0,7                     | 5,9  | 0                       |
| Сухость кожи <sup>8</sup>  | 23                                   | 0                       | 4,4  | 0                       |
| Паронихия <sup>9</sup>   | 22                                   | 0                       | 1,5  | 0                       |
| Зуд <sup>10</sup>  | 13                                   | 0                       | 5,1  | 0                       |
| Алопеция   | 3,6                                  | 0                       | 2,9  | 0                       |
| Крапивница   | 2,5                                  | 0                       | 1,5  | 0                       |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии   | 1,8                                  | 0                       | 0,7  | 0                       |
| <b>Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований</b>                       |                                      |                         |  |                         |

|   |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|
| Удлинение интервала QTc <sup>11</sup>   | 1,4 | 0   |     |     |
| <b>Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по СТСАЕ</b> |     |     |     |     |
| Снижение количества лейкоцитов <sup>12</sup>  | 61  | 1,1 | 75  | 5,3 |
| Снижение количества тромбоцитов <sup>12</sup>   | 46  | 0,7 | 48  | 7,4 |
| Снижение количества нейтрофилов <sup>12</sup>   | 27  | 2,2 | 49  | 12  |
| Повышение концентрации креатинина в крови <sup>12</sup>                               | 6,5 | 0   | 9,2 | 0   |

В исследовании AURA 3 медиана продолжительности исследуемой терапии составила 8,1 месяца у пациентов, получавших препарат Тагриссо, и 4,2 месяца в группе химиотерапии.

- <sup>1</sup> Приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата Тагриссо.
- <sup>2</sup> Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.
- <sup>3</sup> Включает: интерстициальная болезнь легких, пневмонит.
- <sup>4</sup> Зарегистрировано 1 явление 5 степени тяжести по СТСАЕ (летальное).
- <sup>5</sup> Включает: эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы, кератит, точечный кератит.
- <sup>6</sup> Включает: изъязвление полости рта, стоматит.
- <sup>7</sup> Включает: акне, дерматит, акнеформный дерматит, эритема, фолликулит, пустула, сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, пустулезная сыпь.
- <sup>8</sup> Включает: сухость кожи, экзема, трещины на коже, ксероз.
- <sup>9</sup> Включает: заболевания ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, болезненность ногтевого ложа, изменение цвета ногтей, заболевания ногтей, дистрофия ногтей,

инфекция ногтей, бугристость ногтей, онихалгия, онихоклазия, онихолизис, онихомадезис, паронихия.

<sup>10</sup> Включает: зуд век, зуд, генерализованный зуд.

<sup>11</sup> Частота удлинения интервала QTcF > 500 мсек.

<sup>12</sup> 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 сопоставимы по типу, тяжести и частоте.

### Описание некоторых нежелательных реакций

#### *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 легкой или средней степени тяжести и не приводили к приостановке терапии.

#### *Удлинение интервала QTc*

Из 1479 пациентов, получавших препарат Тагриссо 80 мг в исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA, у 12 (0,8%) пациентов было отмечено значение интервала QTc более 500 мсек, а у 46 (3,1%) пациентов 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, AURA и ADAURA не отмечено (см. раздел «Особые указания»).

#### *Особые группы пациентов*

##### *Пациенты пожилого возраста*

В исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA 3 (N=1479), 43% пациентов были в возрасте 65 лет и старше, и 12% 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) (14% и 8%, 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 (11% по сравнению с 8%). Эффективность терапии в этой группе пациентов не отличалась от таковой у более молодых пациентов.

### **Передозировка**

В клинических исследованиях препарата Тагриссо 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 нежелательных явлений, связанных с ингибированием EGFR (в основном, диареи и кожной сыпи), по сравнению с дозой 80 мг.

Специфическое лечение передозировки препарата Тагриссо отсутствует. При подозрении на передозировку препарата Тагриссо следует проводить общие поддерживающие мероприятия и симптоматическую терапию.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### Фармакокинетические взаимодействия

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 могут уменьшить экспозицию осимертиниба. Осимертиниб может повысить экспозицию субстратов BCRP и P-gp.

#### 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<sub>max</sub> понизилась на 20%). Поэтому ингибиторы CYP3A4, вероятно, не оказывают влияния на экспозицию осимертиниба.

#### 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). Совместное применение мощных

индукторов CYP3A (например, фенитоин, рифампицин и карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного) с препаратом Тагриссо противопоказано. На основании данных физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования коррекция дозы препарата Тагриссо не требуется при одновременном применении с умеренными и слабыми индукторами CYP3A.

#### 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 белка-транспортера 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 выявления 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.

В клиническом фармакокинетическом исследовании одновременное применение препарата Тагриссо с фексофенадином (субстрат прегнан-Х-рецептора (PXR) и P-gp) повышало AUC и  $C_{max}$  фексофенадина на 56% и 76% после однократного приема препарата, и на 27% и 25% в равновесном состоянии, соответственно. Пациенты, принимающие сопутствующие препараты с узким терапевтическим диапазоном, распределение которых зависит от P-gp (например, дигоксин, дабигатран, алискирен), должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления



симптомов изменения переносимости в результате возросшей экспозиции сопутствующих препаратов на фоне применения препарата Тагриссо (см. раздел «Фармакокинетика»).

### **Особые указания**

#### Определение статуса мутации в гене EGFR

Для назначения препарата Тагриссо в качестве адъювантной терапии НМРЛ после полной резекции опухоли, необходимо подтвердить наличие мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21). Статус мутации необходимо определять в опухолевой ДНК, полученной из образца ткани опухоли (биоптата или операционного материала), с помощью валидированного теста в клинической лаборатории.

При рассмотрении вопроса о назначении препарата Тагриссо в качестве терапии местно-распространенного 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 в клинической лаборатории.

Следует использовать только надежные, обоснованные и чувствительные методы исследования с подтвержденной диагностической значимостью в определении статуса мутации в гене EGFR.

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

Интерстициальная болезнь легких или сходные нежелательные реакции (например, пневмонит) отмечены у 3,7% пациентов и привели к летальному исходу у 0,3% (n=5) из 1479 пациентов, получавших препарат Тагриссо в клинических исследованиях ADAURA, FLAURA и AURA. Частота интерстициальной болезни легких составила 10,9% у японцев, 1,6% у других пациентов азиатской популяции и 2,5% у пациентов неазиатского происхождения. Медиана продолжительности лечения до развития интерстициальной болезни легких или сходных нежелательных реакций составила 2,8 месяцев.

Следует незамедлительно оценивать состояние 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.

#### Мультиформная эритема и синдром Стивенса-Джонсона

Сообщения о случаях мультиформной эритемы и случаях синдрома Стивенса-Джонсона в связи с приемом препарата Тагриссо регистрировались нечасто и редко, соответственно. До начала терапии следует информировать пациентов о признаках и симптомах мультиформной эритемы и синдрома Стивенса-Джонсона. При появлении возможных признаков и симптомов мультиформной эритемы необходимо проводить пристальное медицинское наблюдение за пациентом и рассмотреть вопрос о приостановке или отмене терапии препаратом Тагриссо. При появлении возможных признаков и симптомов синдрома Стивенса-Джонсона необходимо немедленно приостановить или отменить терапию препаратом Тагриссо.

#### Удлинение интервала QTc

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 процентных пунктов и до уровня менее 50% было отмечено у 3,2% пациентов (40/1233), получавших

препарат Тагриссо в клинических исследованиях, у которых ФВЛЖ оценивалась до начала терапии и, по крайней мере, однократно во время терапии. В плацебо-контролируемом исследовании ADAURA у 1,6% (5/312) пациентов, получавших препарат Тагриссо, и 1,5% (5/331) пациентов в группе плацебо было отмечено снижение ФВЛЖ не менее чем на 10 процентных пунктов и до уровня менее 50%.

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

#### Кератит

Кератит был отмечен у 0,7% (n=10) из 1479 пациентов, получавших препарат Тагриссо в исследованиях ADAURA, 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).

#### Апластическая анемия

Были получены редкие сообщения о развитии апластической анемии, в некоторых случаях – с летальным исходом, в связи с терапией препаратом Тагриссо. До начала терапии следует информировать пациентов о признаках и симптомах апластической анемии, включающих такие симптомы как продолжающаяся лихорадка, образование кровоподтеков, кровотечение, бледность, но не ограничивающихся ими. При появлении возможных признаков и симптомов апластической анемии необходимо проводить пристальное медицинское наблюдение за пациентом и рассмотреть вопрос о приостановке или отмене терапии препаратом Тагриссо. При подтвержденном диагнозе апластической анемии необходимо отменить терапию препаратом Тагриссо.

## **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:

(при производстве на предприятии АстраЗенека АБ, Швеция):

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:

(при производстве на предприятии АстраЗенека АБ, Швеция):

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

(при производстве на предприятии ООО «АстраЗенека Индастриз», Россия):

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

## **Хранение**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **Срок годности**

3 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, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная**

**(потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества**

1. АстраЗенека АБ, Гартунаваген, 151 85 Содерталье, Швеция

*AstraZeneca AB, Gartunavagen, 151 85 Sodertalje, Sweden*

2. ООО «АстраЗенека Индастриз»

249006, Россия, Калужская область, Боровский район, деревня Добрино, 1-ый  
Восточный проезд, владение 8.

**Организация, уполномоченная держателем РУ на принятие претензий от  
потребителя:**

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО  
АстраЗенека Фармасьютикалз

123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

© AstraZeneca 2016-2021