

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Осимертиниб-АМЕДАРТ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Осимертиниб-АМЕДАРТ, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: осимертиниб.

Осимертиниб-АМЕДАРТ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг осимертиниба (в виде мезилата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Осимертиниб-АМЕДАРТ, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 80 мг осимертиниба (в виде мезилата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Осимертиниб-АМЕДАРТ показан к применению у взрослых пациентов.

Препарат Осимертиниб-АМЕДАРТ показан к применению в качестве монотерапии для:

- адъювантной терапии немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов после радикальной хирургической операции в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21);
- первой линии 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;
- лечения местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов;
- лечения местно-распространенного, нерезектабельного 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, у которых не выявлено прогрессирование заболевания во время или после химиолучевой терапии на основе препаратов платины.

Препарат Осимертиниб-АМЕДАРТ показан к применению в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины для:

- первой линии 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ следует начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения противоопухолевыми лекарственными препаратами.

До назначения препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ 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;
 - в образцах ткани опухоли в случае терапии местно-распространенного нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого;
 - 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).

Режим дозирования

Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.

Монотерапия

Рекомендуемая доза осимертиниба - 80 мг один раз в сутки.

Комбинированная терапия

Рекомендуемая доза осимертиниба - 80 мг один раз в сутки при применении в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины.

Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению пеметрекседа, цисплатина или карбоплатина для получения информации о дозировании соответствующего лекарственного препарата.

Продолжительность терапии

Монотерапия

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

В случае местно-распространенного или метастатического рака легкого лечение препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Комбинированная терапия

В случае местно-распространенного или метастатического рака легкого, по поводу которого проводится лечение препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины, лечение препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития непереносимой 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 Осимертиниб-АМЕДАРТ в случае нежелательных реакций

Орган-мишень	Нежелательная реакция ¹	Коррекция дозы
Легкие ^{2,3}	Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит	Прекращение терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ
	Интерстициальная болезнь легких/пневмонит после радикальной химиолучевой терапии с использованием препаратов платины: бессимптомное течение (1 степень тяжести)	Продолжение терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ или временная приостановка и возобновление терапии в зависимости от ситуации
	Интерстициальная болезнь легких/пневмонит после радикальной химиолучевой терапии: степень ≥ 2 (2 и более степень тяжести)	Прекращение терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ
Сердце ²	Удлинение интервала QTc более 500 мсек, отмеченное, по крайней мере, двукратно (при повторных регистрациях электрокардиограммы [ЭКГ])	Приостановка терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ 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 признаками/симптомами серьезной аритмии	Прекращение терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ
Кожные покровы ²	Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз	Прекращение терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ
Кровеносная и лимфатическая система ²	Апластическая анемия	Прекращение терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ
Другой	Нежелательная реакция 3 степени или выше	Приостановка терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ на срок до 3 недель
	При уменьшении степени тяжести нежелательной реакции с 3 степени тяжести или выше до 0–	Возможно возобновление терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ в прежней дозе (80 мг) или в сниженной дозе (40 мг)

Орган-мишень	Нежелательная реакция ¹	Коррекция дозы
	2 степени тяжести после приостановки терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ на срок до 3 недель	
	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 Осимертиниб-АМЕДАРТ

¹ Степень тяжести нежелательных явлений указана согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака (NCI) версии 5.0.

² Также см. раздел «Особые указания».

³ Указания по коррекции режима дозирования у пациентов с лучевым пневмонитом после радикальной химиолучевой терапии с использованием препаратов платины (см. раздел 4.4.).

Комбинированная терапия

При применении препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины коррекцию дозы любого из препаратов, применяемых в комбинации, следует проводить соответствующим образом. Рекомендации по коррекции дозы препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ приведены в Таблице 1. Для приостановки терапии, снижения дозы или отмены пеметрекседа, цисплатина или карбоплатина следует руководствоваться инструкциями по медицинскому применению пеметрекседа, цисплатина или карбоплатина, соответственно.

Особые группы пациентов

Не требуется корректировать дозу препарата в зависимости от возраста, массы тела, пола, этнической принадлежности и статуса курения (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

По результатам клинических исследований, пациентам с нарушением функции печени лёгкой (класс А по Чайлд-Пью) или 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 верхнюю границу нормы (ВГН), активность аспартатаминотрансферазы (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 тяжести не изучалась, поэтому применение препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

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 (клиренс креатинина (КК) менее 15 мл/мин) или получающих диализ, поэтому применение препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ у таких пациентов не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Осимертиниб-АМЕДАРТ предназначен для приема 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к осимертинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ противопоказан.
- Совместное применение мощных индукторов изофермента CYP3A (например, фенитоин, рифампицин и карбамазепин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Определение статуса мутации в гене EGFR

Для назначения препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ в качестве адъювантной терапии немелкоклеточный рак легкого (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 Осимертиниб-АМЕДАРТ пациентам с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ, положительный статус мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) указывает на возможность назначения терапии. Статус мутации необходимо определять в опухолевой ДНК, полученной из образца ткани опухоли (биоптата), с помощью валидированного теста в клинической лаборатории.

При рассмотрении вопроса о назначении препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ 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 Осимертиниб-АМЕДАРТ. 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 ИБЛ-подобные нежелательные реакции (например, пневмонит) отмечены у 4,0 % пациентов и привели к летальному исходу у 0,4 % (N = 7) из 1813 пациентов, получавших осимертиниб в качестве монотерапии в клинических исследованиях ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 и AURA.

Частота интерстициальной болезни легких составила 11,2 % у японцев, 2,3 % у других пациентов азиатской популяции и 2,7 % у пациентов неазиатского происхождения. Медиана продолжительности лечения от приема первой дозы до развития интерстициальной болезни легких или ИБЛ-подобных нежелательных реакций составила 2,8 месяцев.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) или нежелательные реакции, подобные ИБЛ, зарегистрированы у 3,3 % и привели к летальному исходу у 0,4 % (N=1) из 276 пациентов, получавших осимертиниб в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины в исследовании FLAURA 2. Частота ИБЛ составила 14,9 % у японцев и 1,7 % у пациентов неазиатского происхождения; в исследовании FLAURA 2 в группе комбинированной терапии у пациентов азиатской популяции, не включавшей японцев, случаи ИБЛ не зарегистрированы. Медиана продолжительности лечения от приема первой дозы до развития ИБЛ или нежелательных реакций, подобных ИБЛ, составила 5,3 месяца.

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 Осимертиниб-АМЕДАРТ следует приостановить на период обследования для уточнения этих симптомов. Если диагностирована интерстициальная болезнь легких, необходимо отменить терапию препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ.

ИБЛ после радикальной химиолучевой терапии с использованием препаратов платины

В исследовании LAURA, после радикальной химиолучевой терапии с использованием препаратов платины, ИБЛ и ИБЛ-подобные нежелательные реакции (например, пневмонит), были отмечены у 7,7 % из 143 пациентов, получавших осимертиниб, и у 1,4 % из 73 пациентов, получавших плацебо. В группе осимертиниба в исследовании LAURA частота новых случаев ИБЛ и ИБЛ-подобных нежелательных реакций составила 6,6 % (6 пациентов из 91) среди пациентов азиатской популяции, не включавшей японцев, и 17,2 % (5 из 29 пациентов) среди пациентов неазиатского происхождения. Ни у одного из пациентов японского происхождения не было зарегистрировано случаев ИБЛ. В группе осимертиниба медиана времени от первого введения исследуемой терапии до развития ИБЛ или ИБЛ-подобных нежелательных реакций составила 1,9 месяца. В группе осимертиниба медиана времени от проведения последнего сеанса лучевой терапии до развития ИБЛ или ИБЛ-подобных нежелательных реакций составила 3,0 месяца. В группе осимертиниба зарегистрировано 0,7 % случаев с летальным исходом в результате развития ИБЛ или ИБЛ-подобных нежелательных реакций, в группе плацебо случаев с летальным исходом не зарегистрировано.

Для пациентов, получающих препарат Осимертиниб-АМЕДАРТ после радикальной химиолучевой терапии, необходимо руководствоваться следующими указаниями для коррекции дозы:

- Если у пациента развивается бессимптомная (1 степень) ИБЛ или ИБЛ-подобная нежелательная реакция, следует продолжить терапию препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ или приостановить и возобновить терапию, в зависимости от ситуации.
- Если у пациента развивается ИБЛ или ИБЛ-подобная нежелательная реакция 2 или более степени тяжести, следует прекратить терапию препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ.

Лучевой пневмонит

Лучевой пневмонит может возникать в течение года после проведения лучевой терапии легких. В исследовании LAURA после радикальной химиолучевой терапии с использованием препаратов платины лучевой пневмонит был зарегистрирован у 48 % из 143 пациентов, получавших осимертиниб, и у 38 % из 73 пациентов, получавших плацебо. Медиана времени от

проведения первого сеанса лучевой терапии до развития лучевого пневмонита составила 1,7 месяца в группе осимертиниба и 1,8 месяца в группе плацебо. Медиана времени от проведения последнего сеанса лучевой терапии до развития лучевого пневмонита составила 2,5 месяца в группе осимертиниба и 2,6 месяца в группе плацебо. У 3 (2,1 %) пациентов были зарегистрированы нежелательные реакции 3 степени тяжести, все пациенты были из группы осимертиниба, нежелательные реакции 4 или 5 степени тяжести не были зарегистрированы ни в одной из групп.

Для пациентов, получающих препарат Осимертиниб-АМЕДАРТ после радикальной химиолучевой терапии, необходимо руководствоваться следующими указаниями для коррекции дозы:

- Если у пациента развивается симптоматический лучевой пневмонит (2 степени тяжести), следует приостановить терапию препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ до разрешения симптомов; терапия препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ может быть возобновлена.
- Следует прекратить терапию препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ, в случае:
 - сохранения симптомов через 4 недели после приостановки терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ;
 - рецидива симптоматического лучевого пневмонита (2 степени тяжести) после возобновления терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ;
 - развития тяжелого или угрожающего жизни лучевого пневмонита (3 или 4 степени тяжести).

Мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз
Сообщения о случаях мультиформной эритемы и токсического эпидермального некролиза в связи с приемом осимертиниба регистрировались нечасто, о случаях синдрома Стивенса-Джонсона - редко. До начала терапии следует проинформировать пациентов о признаках и симптомах мультиформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При появлении возможных признаков и симптомов мультиформной эритемы необходимо проводить пристальное медицинское наблюдение за пациентом и рассмотреть вопрос о приостановке или отмене терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ. При появлении возможных признаков и симптомов синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза необходимо приостановить терапию препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ. При диагностированном синдроме Стивенса-Джонсона или токсическом эпидермальном некролизе необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ.

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 QTc 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 4,2 % пациентов (65/1557), получавших осимертиниб в качестве монотерапии в клинических исследованиях, у которых ФВЛЖ оценивалась до начала терапии и, по крайней мере, однократно во время терапии. В плацебо-контролируемом исследовании ADAURA у 1,5 % (5/325) пациентов, получавших осимертиниб, 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 %. В исследовании LAURA после химиолучевой терапии препаратами платины у 3,0 % (4/135) пациентов, получавших осимертиниб, было отмечено снижение ФВЛЖ не менее чем на 10 процентных пунктов и до уровня менее 50 %; в группе плацебо снижение ФВЛЖ не было отмечено. В исследовании FLAURA 2 у 8,0 % (21/262) пациентов, получавших осимертиниб в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины, у которых ФВЛЖ оценивалась до начала терапии и по крайней мере, однократно во время терапии, 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 осимертиниба. 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 0,6 % (N = 10) из 1813 пациентов, получавших осимертиниб в качестве монотерапии в исследованиях ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 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 4.2, таблица 1).

Апластическая анемия

Были получены редкие сообщения о развитии апластической анемии, в некоторых случаях – с летальным исходом, в связи с терапией осимертинибом. 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 Осимертиниб-АМЕДАРТ. При подтвержденном диагнозе апластической анемии необходимо отменить терапию препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, "не содержит натрия".

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 могут уменьшить экспозицию осимертиниба. Осимертиниб может повысить экспозицию субстратов белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и гликопротеина Р (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 изофермента CYP3A4), не отмечено клинически значимого влияния на экспозицию осимертиниба (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) увеличилась на 24 %, а максимальная плазменная концентрация (C_{max})

понижилась на 20 %). Поэтому ингибиторы изофермента 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 снижалось на 78 % у пациентов при одновременном применении с рифампицином (600 мг в сутки в течение 21 суток). Совместное применение мощных индукторов изофермента CYP3A (например, фенитоин, рифампицин и карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного) с осимертинибом противопоказано (см. раздел 4.3). С осторожностью совместное применение с умеренными индукторами изофермента CYP3A4 (например, бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил). На основании данных физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования коррекция дозы осимертиниба не требуется при одновременном применении с умеренными и слабыми индукторами изофермента 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 Осимертиниб-АМЕДАРТ без ограничений.

Активные вещества, на концентрацию в плазме которых может влиять осимертиниб

По данным исследований *in vitro* осимертиниб является конкурентным ингибитором белка-транспортера BCRP.

В клиническом фармакокинетическом исследовании совместное применение осимертиниба 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 Осимертиниб-АМЕДАРТ для выявления симптомов нарушения переносимости данных препаратов в результате их возросшей экспозиции (см. раздел 5.2).

В клиническом фармакокинетическом исследовании одновременное применение осимертиниба с симвастатином (чувствительным субстратом изофермента CYP3A4) снижало 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 осимертиниба с фексофенадином (субстрат прегнан-Х-рецептора (PXR) и P-гр) 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-гр (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 Осимертиниб-АМЕДАРТ (см. раздел 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны избегать наступления беременности во время терапии препаратом Осимертиниб-АМЕДАРТ. 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.

Беременность

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 Осимертиниб-АМЕДАРТ во время беременности и у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих средства контрацепции.

Лактация

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 Осимертиниб-АМЕДАРТ.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Осимертиниб-АМЕДАРТ не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Исследования у пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR

Сведения о безопасности осимертиниба в монотерапии основаны на объединенных данных 1813 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в четырех рандомизированных исследованиях III фазы (адъювантная терапия в исследовании ADAURA, первая линия терапии в исследовании FLAURA, FLAURA 2 (группа монотерапии), 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 (46 %), паронихия (34 %), сухость кожи (32 %) и стоматит (24 %). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести составили 9,2 % и 0,2 %, соответственно. У 3,6 % пациентов, получавших осимертиниб в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,7 % пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций.

Сведения о безопасности осимертиниба (в дозе 80 мг в сутки), применяемого после химиолучевой терапии препаратами платины, включают данные 143 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR, демонстрируют контролируемый профиль безопасности и соответствуют данным по безопасности препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ, применяемого в качестве монотерапии, а также установленным профилям безопасности при терапии после химиолучевой терапии с использованием препаратов платины. Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести и не приводили к снижению дозы или прекращению терапии.

Сведения о безопасности осимертиниба, применяемого в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины, основаны на данных 276 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR, и соответствуют данным по безопасности препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ, применяемого в качестве монотерапии, а также установленным профилям безопасности пеметрекседа и препаратов платины.

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).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции были распределены по категориям частоты в таблице 2, где было возможно, на основании частоты зарегистрированных сопоставимых нежелательных явлений по объединенным данным 1813 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR, которые получали осимертиниб в качестве монотерапии в дозе 80 мг в сутки в исследованиях ADAURA, FLAURA, FLAURA 2, 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 (группа монотерапии) и AURA¹

Классы систем и органов в соответствии с MedDRA	Суммарная частота нежелательных лекарственных реакций всех степеней тяжести по CTCAE ²	Частота нежелательных лекарственных реакций 3 степени тяжести и выше по CTCAE ²
Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Апластическая анемия	Редко (0,06 %)	0,06 %
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Кератит ³	Нечасто (0,6 %)	0,06 %
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
Носовое кровотечение	Часто (6 %)	0 %
Интерстициальная болезнь легких ⁴	Часто (4,0 %) ⁵	1,4 %
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Диарея	Очень часто (47 %)	1,4 %

Стоматит ⁶	Очень часто (24 %)	0,4 %
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Сыпь ⁷	Очень часто (46 %)	0,8 %
Паронихия ⁸	Очень часто (34 %)	0,4 %
Сухость кожи ⁹	Очень часто (32 %)	0,1 %
Зуд ¹⁰	Очень часто (17 %)	0,06 %
Алопеция	Часто (5 %)	0 %
Синдром ладонно-подошвенной эритро- дизестезии	Часто (2,1 %)	0 %
Крапивница	Часто (1,9 %)	0,1 %
Гиперпигментация кожи ¹¹	Часто (1,0 %)	0 %
Мультиформная эритема ¹²	Нечасто (0,3 %)	0 %
Токсический эпидермальный некролиз ¹³	Нечасто (0,2 %)	
Кожный васкулит ¹³	Нечасто (0,2 %)	
Синдром Стивенса- Джонсона ¹⁴	Редко (0,02 %)	
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение активности креатинфосфоки- назы в крови	Часто (1,9 %)	0,3 %
Удлинение интервала QTc ¹⁵	Часто (1,1 %)	
Результаты лабораторных исследований, представленные как изменение степени тяжести по СТСАЕ		
Снижение количества лейкоцитов ¹⁶	Очень часто (65 %)	1,8 %
Снижение количества лимфоцитов ¹⁶	Очень часто (64 %)	8 %
Снижение количества тромбоцитов ¹⁶	Очень часто (53 %)	1,3 %
Снижение количества нейтрофилов ¹⁶	Очень часто (36 %)	4,0 %
Повышение концентрации креатинина в крови ¹⁶	Часто (9 %)	0,2 %

¹ Объединенные данные из исследований ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 (группа монотерапии) и AURA (AURA 3, AURAex, AURA 2 и AURA 1); приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших, как минимум, одну дозу осимертиниба в качестве рандомизированной терапии.

² Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0.

³ Включает: эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы, кератит, точечный кератит.

⁴ Включает: интерстициальная болезнь легких, пневмонит и организирующаяся пневмония.

⁵ Зарегистрировано 7 явлений 5 степени тяжести по СТСАЕ (с летальным исходом).

⁶ Включает: изъязвление ротовой полости, стоматит.

⁷ Включает: акне, дерматит, акнеформный дерматит, лекарственная сыпь, эритема, фолликулит, пустула, сыпь, эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, макулёзная сыпь, макуло-папулёзная сыпь, папулёзная сыпь, зудящая сыпь, пустулёзная сыпь, везикулярная сыпь, 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, онихоалгия, онихоклазия, онихолизис, онихомадезис, онихомаляция, паронихия.

⁹ Включает: сухость кожи, экзема, трещины на коже, ксеродерма, ксероз.

¹⁰ Включает: зуд век, зуд.

¹¹ Случаи стойкой дисхромической эритемы были зарегистрированы в пострегистрационный период.

¹² Мультиформная эритема была отмечена у 6 из 1813 пациентов в исследованиях ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 (группа монотерапии), AURA. Также были получены пострегистрационные сообщения о случаях мультиформной эритемы, в том числе, 7 сообщений в исследовании пострегистрационного наблюдения (N=3578).

¹³ Расчетная частота. Верхний предел 95 % ДИ для расчетного значения составляет 3/1813 (0,17 %). Сообщений из клинических исследований получено не было.

¹⁴ Один случай был отмечен в пострегистрационном исследовании; частота была оценена по данным исследований ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 (группа монотерапии), AURA и пострегистрационного исследования (N=5391).

¹⁵ Частота удлинения интервала QTcF >500 мсек.

¹⁶ Отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений.

Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании ADAURA¹

Классы систем и органов в соответствии с MedDRA	Осимертиниб (N=337)		Плацебо (N=343)	
Степень тяжести по NCI ²	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%) ³	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%) ³
Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA				
Нарушения со стороны органа зрения				
Кератит ⁴	0,6	0	0,3	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение	5,6	0	0,9	0
Интерстициальная болезнь легких ⁵	3,0	0	0	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Диарея	46,3	2,4	19,8	0,3
Стоматит ⁶	28,2	1,8	6,4	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Сыпь ⁷	39,2	0,3	19,0	0
Паронихия ⁸	36,5	0,9	3,8	0
Сухость кожи ⁹	29,4	0,3	7,3	0
Зуд ¹⁰	19,3	0	8,7	0
Алопеция	5,6	0	2,0	0
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	1,8	0	0	0
Гиперпигментация кожи	1,8	0	0	0
Крапивница	1,5	0	0,3	0,3
Лабораторные и инструментальные данные				
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	3,3		0,9	
Удлинение интервала QTc ¹¹	0,6		0	
Результаты лабораторных исследований, представленные как изменение степени тяжести по CTCAE				
Снижение количества лейкоцитов ¹²	54,0	0	25,4	0
Снижение количества тромбоцитов ¹²	47,2	0	6,6	0,3
Снижение количества лимфоцитов ¹²	43,8	2,2	14,4	0,9
Снижение количества нейтрофилов ¹²	25,6	0,3	10,2	0,3
Повышение концентрации креатинина в крови ¹²	9,8	0	4,5	0,3

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

¹ Приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших хотя бы одну дозу в качестве рандомизированной терапии.

² Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.

³ Все реакции были 3 степени тяжести. Летальных исходов не отмечено.

⁴ Включает: кератит, точечный кератит, эрозия роговицы и эпителиальный дефект роговицы.

⁵ Включает: интерстициальная болезнь легких, пневмонит.

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, 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, онихоалгия, онихоклазия, онихолизис, онихомадезис, онихомаляция, 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 Отражают частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений.

Таблица 4. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA¹

Классы систем и органов в соответствии с MedDRA	Осимертиниб (N=143)		Плацебо (N=73)	
Степень тяжести по NCI ²	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)
Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA				
Нарушения со стороны органа зрения				
Кератит ³	0,7	0	1,4	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Интерстициальная болезнь легких ⁴	8	2,1 ⁵	1,4	0
Носовое кровотечение	0,7	0	0	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Диарея	36	2,1	14	0
Стоматит ⁶	15	0	4,1	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Сыпь ⁷	36	0,7	19	0
Паронихия ⁸	23	0	1,4	0
Сухость кожи ⁹	17	0,7	5	0
Зуд ¹⁰	13	0	7	0
Алопеция	1,4	0	0	0
Крапивница	1,4	0	1,4	0
Синдром ладонно- подошвенной эритродизестезии	0	0	0	0
Гиперпигментация кожи	0	0	0	0
Мультиформная эритема	0	0	0	0
Лабораторные и инструментальные данные				
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	3,5	1,4	0	0
Удлинение интервала QTc ¹¹	0,7		0	
Результаты исследований, представленные как изменение степени тяжести по СТСАЕ				
Снижение количества лимфоцитов ¹²	70	3,5	40	1,4
Снижение количества лейкоцитов ¹²	66	2,8	24	0

Снижение количества тромбоцитов ¹²	51	1,4	8	1,4
Снижение количества нейтрофилов ¹²	42	2,1	15	1,4
Повышение концентрации креатинина в крови ^{12, 13}	19	0	12	0

В исследовании FLAURA медиана продолжительности исследуемой терапии составила 24,0 месяца у пациентов, получавших осимертиниб, и 8,3 месяца у пациентов в группе плацебо.

¹ Приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших как минимум одно введение исследуемой терапии.

² Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0.

³ Включает: эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы, кератит, точечный кератит.

⁴ Включает: интерстициальная болезнь легких, пневмонит, организующаяся пневмония.

⁵ Зарегистрировано 1 явление 5 степени тяжести по СТСАЕ (с летальным исходом).

⁶ Включает: изъязвление полости рта, стоматит.

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

⁸ Включает: заболевание ногтевого ложа, инфекция ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, обесцвечивание ногтей, болезнь ногтей, дистрофия ногтей, инфекция ногтей, пигментация ногтей, бугристость ногтей, токсическое поражение ногтей, онихалгия, онихоклазия, онихолизис, онихомадезис, онихомаляция, паронихия.

⁹ Включает: сухость кожи, экзема, трещины на коже, ксеродерма, ксероз.

¹⁰ Включает: зуд век, зуд.

¹¹ Частота удлинения интервала QTcF >500 мсек.

¹² Отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений.

¹³ В исследовании LAURA допускалось включение пациентов с более низким значением клиренса креатинина в крови (<30 мл/мин) на скрининге по сравнению с другими исследованиями применения осимертиниба в режиме монотерапии (<50 мл/мин), поэтому вероятность регистрации изменения степени тяжести была выше.

Таблица 5. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA¹

Классы систем и органов в соответствии с MedDRA	Осимертиниб (N=279)		Препарат сравнения – ингибитор тирозинкиназы EGFR (гефитиниб или эрлотиниб) (N=277)	
	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)
Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA				
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
Кератит ³	0,4	0	1,4	0
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
Носовое кровотечение	6,1	0	5,1	0
Интерстициальная болезнь легких ⁴	3,9	1,1	2,2	1,4
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>				
Диарея ⁵	58	2,2	57	2,5
Стоматит ⁶	32	0,7	22	1,1
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>				
Сыпь ⁷	58	1,1	78	6,9
Сухость кожи ⁸	36	0,4	36	1,1
Паронихия ⁹	35	0,4	33	0,7
Зуд ¹⁰	17	0,4	17	0
Алопеция	7,2	0	13	0
Крапивница	2,2	0,7	0,4	0

Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	1,4	0	2,5	0
Гиперпигментация кожи	0,4	0	1,1	0
Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований				
Удлинение интервала QTc ¹¹	1,1		0,7	
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	0,4		0,4	
Результаты лабораторных исследований, представленные как изменение степени тяжести по СТСАЕ				
Снижение количества лейкоцитов ¹²	72	0,4	31	0,4
Снижение количества лимфоцитов ¹²	63	5,6	36	4,2
Снижение количества тромбоцитов ¹²	51	0,7	12	0,4
Снижение количества нейтрофилов ¹²	41	3,0	10	0
Повышение концентрации креатинина в крови ¹²	8,8	0	6,7	0,4

В исследовании FLAURA медиана продолжительности исследуемой терапии составила 16,2 месяца у пациентов, получавших осимертиниб и 11,5 месяцев в группе препарата сравнения (ингибитор тирозинкиназы EGFR).

¹ Приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших хотя бы одну дозу в качестве рандомизированной терапии.

² Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.

³ Включает: эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы, кератит, точечный кератит.

⁴ Включает: интерстициальная болезнь легких, пневмонит.

⁵ Зарегистрировано 1 явление 5 степени тяжести по СТСАЕ (с летальным исходом) в группе препарата сравнения (ингибитор тирозинкиназы EGFR).

⁶ Включает: изъязвление полости рта, стоматит.

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, эрозия кожи.

⁸ Включает: сухость кожи, экзема, трещины на коже, ксеродерма, ксероз.

⁹ 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.

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 6. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA²¹

Классы систем и органов в соответствии с MedDRA	Осимертиниб в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины (N=276)		Осимертиниб (N=275)	
	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)
Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA				
Нарушения со стороны органа зрения				
Кератит ³	0,7	0	0	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение	7	0,4	7	0

Интерстициальная болезнь легких ⁴	3,3	0,7 ⁵	3,6	1,8 ⁵
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Диарея	43	2,9	41	0,4
Стоматит ⁶	31	0,4	21	0,4
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки				
Сыпь ⁷	49	2,5	44	1,5
Паронихия ⁸	27	0,7	32	0,4
Сухость кожи ⁹	24	0	31	0
Алопеция	9	0	5	0
Зуд ¹⁰	8	0	11	0
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	5	0	3,3	0
Гиперпигментация кожи	2,5	0	1,1	0
Крапивница	1,4	0,4	1,5	0
Мультиформная эритема	1,4	0,7	0,4	0
Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований				
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	3,3	1,1	3,3	0
Удлинение интервала QTc ¹¹	1,8		1,8	
Результаты лабораторных исследований, представленные как изменение степени тяжести по СТСАЕ				
Снижение количества лейкоцитов ¹²	88	20	53	3,3
Снижение количества тромбоцитов ¹²	85	16	44	1,8
Снижение количества нейтрофилов ¹²	85	36	40	4,7
Снижение количества лимфоцитов ¹²	78	16	55	7
Повышение концентрации креатинина в крови ¹²	22	0,4	8	0

В исследовании FLAURA 2 медиана продолжительности исследуемой терапии составила 22,3 месяца у пациентов, получавших осимертиниб в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины, и 19,3 месяца у пациентов в группе монотерапии осимертинибом.

¹ Приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших хотя бы одну дозу в качестве рандомизированной терапии.

² Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0.

³ Включает: эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы, кератит, точечный кератит.

⁴ Включает: интерстициальная болезнь легких, пневмонит, организирующаяся пневмония.

⁵ Зарегистрировано 1 явление 5 степени тяжести по СТСАЕ (летальное).

⁶ Включает: изъязвление полости рта, стоматит.

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

⁸ Включает: заболевание ногтевого ложа, инфекция ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, обесцвечивание ногтей, болезнь ногтей, дистрофия ногтей, инфекция ногтей, пигментация ногтей, бугристость ногтей, токсическое поражение ногтей, онихоалгия, онихоклазия, онихолизис, онихомадезис, онихомаляция, паронихия.

⁹ Включает: сухость кожи, экзема, трещины на коже, ксеродерма, ксероз.

¹⁰ Включает: зуд век, зуд.

¹¹ Частота удлинения интервала QTcF > 500 мсек.

¹² Отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений.

Таблица 7. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3¹

Классы систем и органов в соответствии с MedDRA	Осимертиниб, общая частота (N=279)		Химиотерапия (пеметрексед/цисплатин или пеметрексед/карбоплатин), общая частота (N=136)	
Степень тяжести по NCI ²	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)	Любая степень (%)	Степень 3 и выше (%)
Нежелательные лекарственные реакции в соответствии с предпочтительными терминами MedDRA				
Нарушения со стороны органа зрения				
Кератит ³	1,1	0	0,7	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение	5,4	0	1,5	0
Интерстициальная болезнь легких ^{4,5}	3,6	0,4	0,7	0,7
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Диарея	41	1,1	11	1,5
Стоматит ⁶	19	0	15	1,5
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Сыпь ⁷	34	0,7	5,9	0
Сухость кожи ⁸	23	0	4,4	0
Паронихия ⁹	22	0	1,5	0
Зуд ¹⁰	13	0	5,1	0
Алоpecia	3,6	0	2,9	0
Крапивница	2,5	0	1,5	0
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	1,8	0	0,7	0
Гиперпигментация кожи	0,4	0	3,7	0
Лабораторные и инструментальные данные				
Удлинение интервала QTc ¹¹	1,4		0	
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	0,7		0,7	
Результаты лабораторных исследований, представленные как изменение степени тяжести по CTCAE				
Снижение количества лейкоцитов ¹²	61	1,1	75	5,3
Снижение количества тромбоцитов ¹²	46	0,7	48	7,4
Снижение количества нейтрофилов ¹²	27	2,2	49	12
Повышение концентрации креатинина в крови ¹²	6,5	0	9,2	0

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

¹ Приведены сведения о явлениях, возникших у пациентов, получивших хотя бы одну дозу в качестве рандомизированной терапии.

² Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.

³ Включает: эрозия роговицы, эпителиальный дефект роговицы, кератит, точечный кератит.

⁴ Включает: интерстициальная болезнь легких, пневмонит.

- ⁵ Зарегистрировано 1 явление 5 степени тяжести по СТСАЕ (с летальным исходом).
- ⁶ Включает: изъязвление полости рта, стоматит.
- ⁷ Включает: акне, дерматит, акнеформный дерматит, эритема, фолликулит, пустула, сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, пустулезная сыпь.
- ⁸ Включает: сухость кожи, экзема, трещины на коже, ксероз.
- ⁹ Включает: заболевания ногтевого ложа, воспаление ногтевого ложа, болезненность ногтевого ложа, изменение цвета ногтей, заболевание ногтей, дистрофия ногтей, инфекция ногтей, бугристость ногтей, онихоглия, онихо-клизия, онихолизис, онихомадезис, паронихия.
- 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.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменение гематологических показателей

Снижение медианы количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов отмечалось вскоре после начала приема осимертиниба; 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 1813 пациентов, получавших осимертиниб в дозе 80 мг в качестве монотерапии в исследованиях ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 и AURA, у 20 (1,1 %) пациентов было отмечено значение интервала QTc более 500 мсек, а у 78 (4,3 %) пациентов значение интервала QTc увеличилось более чем на 60 мсек от исходного значения. По данным фармакокинетического анализа, предполагается увеличение интервала QTc при увеличении концентрации осимертиниба. Нарушений сердечного ритма, связанных с удлинением интервала QTc, в исследованиях ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA 2 и AURA не отмечено (см. раздел 4.4).

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

В исследованиях ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 и AURA (монотерапия осимертинибом: N=1813), 42 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, 11 % 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 осимертиниба) (14 % и 10 %, 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 9 %). Эффективность терапии в группе пациентов более пожилого возраста не отличалась от таковой у более молодых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях осимертиниба ограниченное количество пациентов получали осимертиниб в суточных дозах до 240 мг, при этом не было выявлено дозолимитирующей токсичности. У пациентов, получавших в этих исследованиях осимертиниб 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.

Лечение

Специфическое лечение передозировки осимертиниба отсутствует. При подозрении на передозировку препарата Осимертиниб-АМЕДАРТ следует проводить общие поддерживающие мероприятия и симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01EB04.

Механизм действия

Осимертиниб является ингибитором тирозинкиназы. Это необратимый ингибитор тирозинкиназы рецептора EGFR, эффективный при наличии сенсibiliзирующих 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 сенсibiliзирующие 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 – 1,9 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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. Фармакокинетика у пациентов, получавших осимертиниб в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины, сходна с фармакокинетикой у пациентов, получавших осимертиниб в качестве монотерапии. Значения

площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) 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 осимертиниба составляет 70 % (90 % доверительный интервал (ДИ) 67–73). Согласно данным клинического фармакокинетического исследования у пациентов, получавших осимертиниб в дозе 80 мг, прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность осимертиниба (AUC повышается на 6 % (90 % ДИ 5–19), а $C_{\max}$ снижается 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.

Биотрансформация

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 осимертинибом фармакологический профиль, в то время как AZ5104 обладал большей активностью по отношению как к мутированному, так и к дикому типу EGFR.

Оба метаболита медленно появлялись в плазме крови пациентов после приема осимертиниба, и медиана (min–max) $t_{\max}$ составила 24 (4–72) и 24 (6–72) часа, соответственно. В плазме крови человека 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. Среднее геометрическое экспозиции AZ5104 и AZ7550 на основе AUC составляло приблизительно 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 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.

Элиминация

После однократного приема осимертиниба 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.

Взаимодействие 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 действующими веществами. По данным исследований *in vitro*, осимертиниб является ингибитором BCRP (см. раздел 4.5).

Особые группы 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 существенной ковариатой; изменение AUC_{ss} осимертиниба ожидается в пределах 20 % в диапазоне массы тела пациентов 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 существенной ковариатой; 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.

Печеночная недостаточность

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 осимертиниба 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), аспаратаминотрансфераза (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 осимертиниба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести отсутствуют (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

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 осимертиниба 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 данные 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 тяжести (КК от 15 мл/мин до менее 30 мл/мин) и 502 пациентов 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.

Пациенты с метастазами в головной мозг

В исследовании с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) после внутривенного введения микродоз осимертиниба пациентам с НМРЛ с мутацией гена EGFR (n=4) и метастазами в головной мозг проникновение осимертиниба в головной мозг и распределение осимертиниба достигли медианы t_{max}, равной 22 мин, а среднее значение C_{max} в головном мозге соответствовало 1,5 % введенной дозы. Эти данные были аналогичны результатам, полученным в исследовании с участием здоровых добровольцев (n=7; t_{max} – 11 мин; C_{max} в головном мозге соответствовала 2,2 % введенной дозы осимертиниба).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт (E1203)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

Глицерина монокаприлокапрат (тип 1)

Натрия лаурилсульфат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С

6.5 Характер и содержание упаковки

По 10 или 30 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полипропилена или полиэтилена высокой плотности с вшитым осушителем, с защитой от детей, с контролем первого вскрытия.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).