Инструкция по применению
Тагриссо таблетки 80 мг 30 шт



Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Швеция
Производитель: AstraZeneca
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Осимертиниб
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 80 мг

Описание

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

Действующее вещество

Осимертиниб

Состав

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.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Параметры фармакокинетики осимертиниба определялись у здоровых добровольцев и пациентов с НМРЛ. По результатам анализа популяционной фармакокинетики кажущийся плазменный клиренс осимертиниба составляет 14,2 л/час, кажущийся объем распределения 986 л и период полувыведения примерно 48 часов. Значения AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) и максимальная концентрация (Cmax) 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) tmax составляет 6 (3-24) часов, а у некоторых больных максимальные концентрации достигались в течение первых 24 часов. Абсолютная биодоступность препарата Тагриссо не определялась. Согласно данным клинического фармакокинетического исследования у пациентов, получавших препарат в дозе 80 мг, прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность осимертиниба (AUC повышается на 6% (90% ДИ 5-19), а Cmax 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 Cmax 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 (Vss/F) осимертиниба составляет 986 л, что свидетельствует о значительном распределении в тканях. Связь с белками плазмы не поддается измерению вследствие нестабильности, однако, основываясь на физико-химических свойствах осимертиниба, можно предполагать выраженную связь с белками. Было показано, что осимертиниб также может образовывать ковалентную связь с белками плазмы крысы и человека, сывороточным альбумином человека и крысы и гепатоцитами человека. Метаболизм Исследования in vitro показали, что осимертиниб метаболизируется, преимущественно, изоферментами цитохрома CYP3A4 и CYP3A5. При этом метаболизм с участием изофермента CYP3A4, вероятно, имеет меньшее значение. Могут существовать альтернативные пути метаболизма, которые не были полностью описаны. В исследованиях in vitro, на доклинических моделях и при пероральном приеме

осимертиниба у человека в плазме были обнаружены два фармакологически активных метаболита: AZ7550 и AZ5104, AZ7550 продемонстрировал сходный с препаратом Тагриссо фармакологический профиль, в то время как AZ5104 обладал большей активностью по отношению как к мутированному, так и к дикому типу EGFR. Оба метаболита медленно появляются в плазме крови пациентов после приема препарата Тагриссо, и медиана (min-max) tmax составляет 24 (4 - 72) и 24 (6 - 72) часа, соответственно. В плазме крови неизмененный осимертиниб составляет 0,8%, а два его метаболита 0,08% и 0,07% общей радиоактивности, при этом основная доля радиоактивности ковалентно связана с белками плазмы крови. Геометрическое среднее экспозиции AZ5104 и AZ7550 на основе AUC составило примерно 10% от экспозиции осимертиниба в равновесном состоянии для каждого метаболита. Основным путем метаболизма осимертиниба является окисление и деалкилирование. В образцах мочи и кала человека было обнаружено не менее 12 соединений, при этом на долю 5 соединений приходится более 1% принятой дозы, из которых неизмененный осимертиниб, AZ5104 и AZ7550 составляют приблизительно 1,9%, 6,6% и 2,7% дозы соответственно, в то время как аддукт цистеинила (M21) и неизвестный метаболит (M25) составляют 1,5% и 1,9% дозы соответственно. По результатам исследований in vitro осимертиниб в клинически значимых концентрациях является конкурентным ингибитором изофермента CYP 3A4/5, но не CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Согласно данным исследований in vitro, осимертиниб в клинически значимых концентрациях не подавляет UGT1A1 и UGT2B7 в печени. Возможно подавление активности UGT1A1 в кишечнике, однако клиническое значение этого процесса неизвестно. Выведение После однократного приема препарата внутрь в дозе 20 мг, 67,8% дозы выводилось через кишечник (1,2% в виде неизмененного вещества), а 14,2% принятой дозы (0,8% в виде неизмененного вещества) определялось в моче после сбора образцов мочи в течение 84 дней. Примерно 2% осимертиниба выводится в неизмененном виде - 0,8% почками и 1,2% - через кишечник. Взаимодействия с транспортными белками Исследования in vitro показали, что осимертиниб не является субстратом OATP1B1 и 0ATP1B3. In vitro, осимертиниб в клинически значимых концентрациях не подавляет OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 и MATE2K. Однако нельзя исключать взаимодействий с субстратами MATE1 и OCT2. Влияние осимертиниба на гликопротеин Р и белок резистентности рака молочной железы По результатам исследований in vitro осимертиниб является субстратом гликопротеина Р (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), но, маловероятно, что осимертиниб в клинически значимых дозах вступает в лекарственное взаимодействие с активными веществами. По данным исследований in vitro, осимертиниб является ингибитором BCRP и P-gp. Не изучались взаимодействия с ферментами, регулируемыми прегнан-Х-рецептором (PXR), кроме CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными

средствами»). Фармакокинетика у особых групп пациентов В анализах популяционной фармакокинетики (n=778) не выявлено клинически значимых связей между рассчитанной равновесной экспозицией (AUCSS) и возрастом пациентов (диапазон: 21-89 лет), полом, этническим происхождением (включая пациентов европейской, азиатской популяции, в том числе, японцев, китайцев и пациентов, не относящихся к указанным группам) и курением (n=24 активные курильщики, n=232 бывшие курильщики). Анализ популяционной фармакокинетики показал, что масса тела являлся существенным ковариатом, наблюдалось изменение от - 20% до +30% AUCSS осимертиниба в диапазоне массы тела от 90 кг до 43 кг соответственно (от 95% до 5% квантилей) по сравнению с AUCSS при медиане массы тела 62 кг. Принимая во внимание предельные значения массы тела от 90 кг, доля метаболита AZ5104 варьировала от 11,8% до 9,6%, а метаболита AZ7550 от 12,8% до 9,9%, соответственно. Эти изменения экспозиции в зависимости от массы тела не считаются клинически значимыми. Пациенты с нарушением функции печени Осимертиниб элиминируется, в основном, печенью, поэтому у пациентов с нарушением функции печени может увеличиться его экспозиция. Фармакокинетические исследования с участием пациентов с нарушением функции печени не завершены. По результатам анализа данных популяционной фармакокинетики отсутствует связь между маркерами функции печени (аланинаминотрансфераза (AJIT), 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 AJIT 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 44 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести и 330 пациентов с нормальной функцией печени была схожей. Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени ограничены (см. раздел «Способ применения и дозы»). Пациенты с нарушением функции почек Фармакокинетические исследования с участием пациентов с нарушением функции почек не завершены. По данным популяционного фармакокинетического анализа, включавшего 330 пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) от 60 мл/мин до менее 90 мл/мин), 149 пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК от 30 мл/мин до менее 60 мл/мин), 3 пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК от 15 мл/мин до менее 30 мл/мин) и 295 пациентов с нормальной функцией почек (КК не менее 90 мл/мин), во всех подгруппах экспозиция осимертиниба была сходной. Нарушение

функции почек тяжелой степени может влиять на элиминацию лекарственных препаратов, которые выводятся через печень. Пациенты с КК менее 15 мл/мин в клинические исследования не включались.

Показания

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у взрослых пациентов.

Способ применения и дозы

Терапию препаратом Тагриссо следует начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения противоопухолевыми лекарственными препаратами. До назначения препарата Тагриссо у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого должна быть подтверждена мутация T790M в гене EGFR. Определение мутации T790M в гене EGFR необходимо проводить с помощью валидированного теста (см. раздел "Особые указания"). Дозы Рекомендуемая доза осимертиниба - 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. Коррекция дозы препарата В зависимости от индивидуальной переносимости препарата и нежелательных реакций, может потребоваться приостановка терапии и /или снижение дозы препарата. Рекомендуемая сниженная доза препарата составляет 40 мг один раз в сутки. Особые группы пациентов Не требуется корректировать дозу препарата в зависимости от возраста, массы тела, пола, этнической принадлежности и статуса курения (смотрите раздел "Фармакокинетика"). Пациенты с нарушением функции печени Клинические исследования по изучению фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени не завершены. Пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести (концентрация общего билирубина не превышает ВГН. активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) превышает ВГН, или концентрация общего билирубина превышает ВГН, но менее 1,5 ВГН при любом значении активности АСТ) коррекция дозы не рекомендуется, но следует с осторожностью применять препарат Тагриссо у таких пациентов. Эффективность и безопасность осимертиниба у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не изучалась, поэтому применение препарата Тагриссо у таких пациентов противопоказано (см. раздел "Фармакокинетика"). Пациенты с нарушением функции почек Клинические исследования по изучению фармакокинетики у

пациентов с нарушением функции почек не завершены. Корректировать дозу препарата пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести не рекомендуется. Данные о применении осимертиниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ограничены. Безопасность и эффективность осимертиниба не были установлены у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Коккрофта-Гаулта, менее 15 мл/мин) или получающих диализ, поэтому применение препарата Тагриссо у таких пациентов противопоказано (см. раздел "Фармакокинетика"). Дети Безопасность и эффективность препарата Тагриссо у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Способ применения Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. Если пациенту сложно проглатывать таблетку, ее можно диспергировать в 50 мл негазированной воды. Другие жидкости использовать нельзя. 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. Не следует использовать другие жидкости. 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.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени средней и тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо противопоказан. Совместное применение мощных индукторов CYP3A (например, фенитоин. рифампицин и карбамазепин). С осторожностью: интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетан, эфавиренз, этравирин, модафинил).

Применение при беременности и кормлении грудью

Контрацепция у мужчин и женщин Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны избегать наступления беременности во время терапии препаратом Тагриссо. Пациентам следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию и после завершения лечения данным препаратом: в течение, как минимум, 2 месяцев после окончания терапии для женщин и 4 месяцев для мужчин. Нельзя исключать риск снижения экспозиции гормональных контрацептивов. Период беременности Отсутствуют данные о применении осимертиниба у беременных женщин. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности (эмбриолетальность, задержка развития плода, смерть новорожденных). Учитывая механизм действия и доклинические данные, применение осимертиниба в период беременности может причинить вред плоду. Не следует применять препарат Тагриссо во время беременности. Период грудного вскармливания Неизвестно, выделяется ли осимертиниб или его метаболиты в грудное молоко. Недостаточно сведений об экскреции осимертиниба или его метаболитов в молоко животных. Однако осимертиниб и его метаболиты обнаруживались у щенков, получавших грудное вскармливание, что оказывало 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.

Побочные действия

Со стороны дыхательной системы: часто - интерстициальная болезнь легких. Со стороны ЖКТ: очень часто - диарея, стоматит. Со стороны органа зрения: нечасто - кератит. Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто - сыпь, сухость кожи, паронихия, зуд. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: очень часто - снижение количества тромбоцитов, снижение количества лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, снижение количества нейтрофилов, нечасто - удлинение интервала QTc.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами

Фармакокинетические взаимодействия Мощные индукторы изофермента CYP3A4 могут уменьшить экспозицию осимертиниба. Осимертиниб может повысить экспозицию субстратов белка резистентности рака молочной железы (BCRP). 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 (площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) увеличилась на 24%, а Cmax понизилась на 20%). Поэтому ингибиторы CYP3A4, вероятно, не оказывают влияния на экспозицию осимертиниба. Дополнительные катализирующие ферменты не идентифицированы. Активные вещества. которые могут понизить концентрацию осимертиниба в плазме В клиническом фармакокинетическом исследовании значение AUC осимертиниба в равновесном состоянии понижалось на 78% у пациентов при одновременном применении с рифампицином (600 мг в сутки в течение 21 суток). Подобным образом, экспозиция метаболита AZ5104 уменьшалась на 82% (AUC) и 78% (Сшах). Совместное применение мощных индукторов CYP3A (например, фенитоин, рифампицин и карбамазепин) с препаратом Тагриссо противопоказно. Умеренные индукторы CYP3A4 (например, бозетан, эфавиренз, этравирин, модафинил) могут также снижать экспозицию осимертиниба, поэтому, следует с осторожностью применять их одновременно с осимертинибом, и, по возможности, избегать такой комбинации препаратов. Клинические данные, позволяющие рекомендовать

коррекцию дозы препарата Тагриссо, отсутствуют. Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Влияние препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, на осимертиниб В клиническом фармакокинетическом исследовании совместное применение омепразола не приводило к клинически значимым изменениям экспозиции осимертиниба. Препараты, изменяющие pH желудка, можно применять одновременно с препаратом Тагриссо без ограничений. Активные вещества, на концентрацию в плазме которых может влиять препарат Тагриссо По данным исследований in vitro осимертиниб является конкурентным ингибитором BCRP транспортеров. В клиническом фармакокинетическом исследовании совместное применение препарата Тагриссо с розувастатином (чувствительным субстратом BCRP) повышало AUC и Cmax розувастатина на 35% и 72%, соответственно. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, принимающими препараты, распределение которых зависит от BCRP, с узким терапевтическим индексом, на фоне терапии препаратом Тагриссо для исключения симптомов нарушения переносимости данных медикаментов в результате их возросшей экспозиции (см. раздел «Фармакокинетические свойства»). В клиническом фармакокинетическом исследовании одновременное применение препарата Тагриссо с симвастатином (чувствительным субстратом CYP3A4) понижало AUC и Cmax симвастатина на 9% и 23%, соответственно. Эти изменения достаточно малы и, вероятно, не имеют клинического значения. Маловероятно возникновение фармакокинетических взаимодействий с субстратами изофермента CYP3A4. Не изучались взаимодействия с ферментами, регулируемыми PXR, кроме CYP3A4. Нельзя исключать риск снижения экспозиции гормональных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Тагриссо. Особые указания Определение статуса мутации T790M в гене EGFR При рассмотрении вопроса о назначении препарата Тагриссо в качестве терапии местно- распространенного или метастатического НМРЛ, важно определить статус мутации T790M в гене EGFR. Статус мутации T790M необходимо определять в опухолевой ДНК, полученной из образца ткани опухоли, или в циркулирующей опухолевой ДНК, полученной из образца плазмы крови, с помощью валидированного теста. Следует использовать только надежные, обоснованные и чувствительные методы исследования с подтвержденной диагностической значимостью в определении статуса мутации T790M в ДНК опухоли (выделенной из образца ткани опухоли или плазмы крови). Выявление у пациента мутации T790M 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 циркулирующей опухолевой ДНК. Интерстициальная болезнь легких При применении препарата Тагриссо в

клинических исследованиях регистрировались тяжелые, жизнеугрожающие и летальные случаи интерстициальной болезни легких или сходных нежелательных реакций (например, пневмонит). В большинстве случаев при прекращении терапии состояние пациента улучшалось, или данная нежелательная реакция разрешалась. В клинические исследования не включались пациенты с интерстициальной болезнью легких в анамнезе, интерстициальной болезнью легких, вызванной приемом лекарственных препаратов, лучевым пневмонитом, требующим назначения глюкокортикостероидов. а также с любыми клиническими симптомами интерстициального заболевания легких (см. раздел «Побочное действие»). Интерстициальная болезнь легких или сходные нежелательные реакции (например, пневмонит) отмечены у 3,5% пациентов и привели к летальному исходу у 0,6% из 833 пациентов, получавших препарат Тагриссо в клинических исследованиях AURA. Частота интерстициальной болезни легких составила 8,2% у японцев, 1,9% у других пациентов азиатской популяции и 2,9% у пациентов неазиатского происхождения (см. раздел «Побочное действие»). Следует внимательно оценивать всех пациентов с острым развитием и/или необъяснимым ухудшением легочных симптомов (одышка, кашель, повышение температуры тела), чтобы исключить интерстициальную болезнь легких. Терапию препаратом Тагриссо следует приостановить на период обследования для уточнения этих симптомов. Если диагностирована интерстициальная болезнь легких, необходимо отменить терапию препаратом Тагриссо и начать соответствующее лечение. Удлинение интервала QTc При приеме препарата Тагриссо наблюдается удлинение интервала QTc. Удлинение интервала QTc может повысить риск развития желудочковых тахиаритмий (например, желудочковая тахикардия типа «пируэт») или наступления внезапной смерти. В исследованиях AURAex или AURA 2 не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с нарушением ритма сердца (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты с клинически значимыми нарушениями ритма и проводимости при регистрации ЭКГ в покое (например, значение интервала QTc более 470 мсек), были исключены из этих исследований (см. раздел «Побочное действие»). По возможности, следует избегать применения осимертиниба у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями электролитного состава и пациентам, принимающим препараты, удлиняющие интервал QTc, следует периодически выполнять ЭКГ и определять концентрацию электролитов. Терапию необходимо приостановить у пациентов со значениями интервала QTc выше 500 мсек, выявленными хотя бы двукратно при повторных регистрациях ЭКГ, до уменьшения длительности интервала QTc менее 481 мсек или до исходного значения (если исходная длительность интервала QTc была не менее 481 мсек), а затем возобновить терапию с уменьшенной дозы препарата (см. Таблицу 1). Если на фоне удлинения интервала QT развивается желудочковая тахикардия по

типу «пируэт», полиморфная желудочковая тахикардия или признаки/симптомы тяжелого нарушения ритма сердца, терапию осимертинибом следует отменить. Нарушения сократимости сердца Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не менее чем на 10% и до уровня менее 50% было отмечено у 4,0% пациентов (26/655), получавших препарат Тагриссо в клинических исследованиях, у которых ФВЛЖ оценивалась до начала терапии и, по крайней мере, однократно во время терапии. Доступные данные клинических исследований не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи снижения сократимости сердца с приемом препарата Тагриссо. Пациентам с факторами риска заболеваний сердца и сопуствующими состояниями, которые могут повлиять на ФВЛЖ. а также пациентам, у которых во время лечения возникают значимые кардиологические симптомы, следует контролировать функцию сердечно-сосудистой системы, в том числе, ФВЛЖ до начала лечения и на фоне терапии. Кератит Кератит был отмечен у 0,7% (n=6) из 833 пациентов, получавших препарат Тагриссо в исследованиях 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).

Особые указания

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

Срок хранения после открытия

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.