

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAGRISSO 40 mg potahované tablety

TAGRISSO 80 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### TAGRISSO 40 mg tablety

Jedna tableta obsahuje osimertinibum 40 mg (jako osimertinibi mesilas).

### TAGRISSO 80 mg tablety

Jedna tableta obsahuje osimertinibum 80 mg (jako osimertinibi mesilas).

### Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,3 mg sodíku ve 40 mg tabletě a 0,6 mg sodíku v 80 mg tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### TAGRISSO 40 mg tablety

Béžová kulatá bikonvexní tableta 9 mm, na jedné straně s vyraženým "AZ" a "40" a hladká na druhé straně.

### TAGRISSO 80 mg tablety

Béžová oválná bikonvexní tableta o rozměrech 7,25 x 14,5 mm, na jedné straně s vyraženým "AZ" a "80" a hladká na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TAGRISSO v monoterapii je indikován k:

- léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivační mutací genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).
- léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem TAGRISSO má zahajovat lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčiv.

Při zvažování, zda předepsat přípravek TAGRISSO, je nezbytné, aby byla vyšetřena přítomnost mutace EGFR v nádoru nebo ve vzorku plazmy za použití validované kontrolní metody (viz bod 4.4).

### Dávkování

Doporučená dávka je 80 mg osimertinibu jednou denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Při vynechání jedné dávky přípravku TAGRISSO se má vynechaná dávka užít pouze tehdy, když do další dávky zůstává více než 12 hodin.

Přípravek TAGRISSO se užívá s jídlem nebo mimo jídlo každý den ve stejném čase.

### Úprava dávkování

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být potřebné přerušit dávkování a/nebo snížení dávky. Pokud je třeba snížit dávku, dávka se má snížit na 40 mg jednou denně.

Doporučení při snižování dávky z důvodu nežádoucí toxicity jsou uvedena v tabulce 1.

**Tabulka 1. Doporučené úpravy dávkování pro přípravek TAGRISSO**

| <b>Cílový orgán</b> | <b>Nežádoucí účinek<sup>a</sup></b>                                                                                                      | <b>Úprava dávky</b>                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Plíce</i>        | ILD/Pneumonitida                                                                                                                         | Léčbu přípravkem TAGRISSO trvale vysadit                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Srdce</i>        | QTc interval delší než 500 ms při nejméně 2 separátních měřeních EKG                                                                     | Přerušit léčbu přípravkem TAGRISSO, dokud není QTc interval kratší než 481 ms nebo do návratu na výchozí hodnotu, pokud je výchozí hodnota QTc intervalu delší než nebo rovna 481 ms, potom pokračování léčby se sníženou dávkou (40 mg) |
|                     | Prodloužení QTc intervalu s projevy/příznaky závažné arytmie                                                                             | Léčbu přípravkem TAGRISSO trvale vysadit                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Jiné</i>         | Nežádoucí účinek stupně 3 a vyšší                                                                                                        | Přerušit léčbu přípravkem TAGRISSO až na 3 týdny                                                                                                                                                                                         |
|                     | Pokud dojde po 3týdenním vysazení přípravku TAGRISSO k ústupu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšší na stupeň 0-2                       | Léčba přípravkem TAGRISSO smí být znovu zahájena stejnou dávkou (80 mg) nebo sníženou dávkou (40 mg)                                                                                                                                     |
|                     | Stupeň 3 nebo vyšší stupeň nežádoucího účinku, který se nezlepší na stupeň 0-2 po přerušení léčby přípravkem TAGRISSO až na dobu 3 týdnů | Trvale vysadit přípravek TAGRISSO                                                                                                                                                                                                        |

<sup>a</sup> Poznámka: Intenzita klinických nežádoucích účinků klasifikovaná podle National Cancer Institute (NCI) Obvyklá terminologická kritéria nežádoucích účinků (CTCAE) verze 4.0.

EKG: elektrokardiogram; QTc: QT interval korigovaný na srdeční akci

### Zvláštní populace

Není třeba upravovat dávkování s ohledem na věk pacienta, tělesnou hmotnost pacienta, pohlaví, etnickou příslušnost a kouření (viz bod 5.2).

### Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by specificky hodnotily vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku osimertinibu. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (hladina celkového bilirubinu  $\leq$  horní hranice normálních hodnot (ULN) a hladina aspartátaminotransferázy (AST)  $\geq$  horní hranice normálních hodnot nebo hladina celkového bilirubinu  $\geq$  horní hranice normálních hodnot a libovolná hladina AST) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (hladina celkového bilirubinu v rozmezí 1,5 až 3násobku ULN a jakákoli hladina AST) se nedoporučuje upravovat dávkování, nicméně těmto pacientům je třeba podávat přípravek TAGRISSO s opatrností. Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Použití

přípravku TAGRISSO není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, dokud nebudou k dispozici další údaje (viz bod 5.2).

#### Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by specificky hodnotily vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku osimertinibu. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje upravovat dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici pouze omezené údaje. Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku nebyla stanovena u pacientů s terminálním stádiem selhání ledvin [clearance kreatininu (CrCl) < 15 ml/min podle rovnice Cockcrofta a Gaulta] a také u pacientů na dialýze. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stádiem selhání ledvin (viz bod 5.2) je třeba postupovat s opatrností.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku TAGRISSO nebyla stanovena u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Tento léčivý přípravek se užívá perorálně. Tabletou je nutno spolknout celou a zapít vodou. Tableta se nesmí drtit, dělit nebo kousat.

Pokud pacient není schopen spolknout tabletu, lze tabletu rozptýlit v 50 ml pitné vody prosté oxidu uhličitého. Je nutno vhodit tabletu do vody bez drcení, míchat do úplného rozptýlení a ihned vypít. Poté je nutno vypláchnout sklenici stejným množstvím vody, aby nezůstaly žádné zbytky a ihned vypít. Jiné tekutiny se nemají používat.

Pokud je nutné podání pomocí nazogastrické sondy, použije se stejný postup popsany výše, avšak za použití objemu 15 ml na úvodní rozpuštění a 15 ml na vypláchnutí zbytků. Výsledný 30 ml objem tekutiny by měl být aplikován podle doporučení výrobce nazogastrické sondy s případnými proplachy vodou. Disperze a zbytky by měly být podány do 30 minut od vložení tablety do vody.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Třezalka tečkovaná se nesmí užívat souběžně s přípravkem TAGRISSO (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hodnocení stavu mutace EGFR

Při zvažování použití přípravku TAGRISSO k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC je důležité potvrdit přítomnost mutace EGFR. Validovaný test má být proveden s použitím DNA získané ze vzorku nádorové tkáně nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) získané ze vzorku plazmy.

Na určení stavu mutace EGFR nádorové DNA (s použitím vzorku tkáně nebo plazmy) se mají použít pouze robustní spolehlivé a citlivé testy s prokázáním přínosem.

Pozitivní výsledek stanovení stavu mutace EGFR s použitím testu se vzorkem tkáně nebo plazmy indikuje způsobilost k léčbě přípravkem TAGRISSO. Pokud se testuje ctDNA ze vzorku plazmy a výsledek testování je negativní, doporučuje se, pokud je to možné, následně testovat i tkáňový vzorek z důvodu falešně negativních výsledků při testování plazmy.

#### Intersticiální plicní nemoc (ILD)

U pacientů léčených přípravkem TAGRISSO v klinických studiích byla pozorována těžká, život ohrožující nebo fatální intersticiální plicní nemoc (ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD. Ve většině případů došlo po přerušení léčby k zmírnění nebo ústupu projevů. Pacienti s anamnézou ILD,

polékovouILD, radiační pneumonitidou vyžadující léčbu steroidy nebo známkami klinicky aktivníILD byli z klinických studií vyřazeni (viz bod 4.8).

Intersticiální plicní nemoc (ILD) nebo ILD-podobné nežádoucí účinky (např. pneumonitida) byly hlášeny u 3,9 %, resp. byly fatální u 0,4 % pacientů z 1142 pacientů, kterým byl podáván přípravek TAGRISSO ve studiích FLAURA a AURA. Výskyt ILD byl u pacientů japonského etnika 10,4 %, u pacientů asijského etnika 1,8 % a u neasijských pacientů 2,8 % (viz bod 4.8).

U všech pacientů s akutními projevy a/nebo nevysvětleným zhoršováním respiračních symptomů (např. dušnost, kašel a horečka) se má provést pečlivé vyšetření k vyloučení ILD. Léčbu tímto léčivým přípravkem je nutné přerušit na dobu do vyšetření symptomů. Pokud je potvrzena diagnóza ILD, má se přípravek TAGRISSO trvale vysadit a pokud je třeba, zahájí se vhodná léčba.

#### Prodloužení QTc intervalu

U pacientů léčených přípravkem TAGRISSO se objevuje prodloužení QTc intervalu. Prodloužení QTc intervalu může vést ke zvýšenému riziku komorových tachyarytmií (např. Torsades de Pointes) nebo náhlé smrti. Ve studiích FLAURA a AURA nebyly hlášeny žádné příhody arytmií (viz bod 4.8). Pacienti s klinicky významnými abnormalitami srdečního rytmu a vedení měřené jako klidové EKG (např. QTc interval delší než 470 ms), byli vyloučeni z těchto klinických studií (viz bod 4.8).

Pokud je to možné, osimertinib se nemá používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. U pacientů s městnavým srdečním selháním, abnormalitami elektrolytů, nebo užívajících léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval se má zvážit pravidelné monitorování EKG a elektrolytů. U pacientů, u kterých se prodlouží QTc interval na více než 500 ms u nejméně 2 separátních měření EKG, se má přípravek vysadit, dokud se interval QTc nezkrátí na méně než 481 ms nebo do návratu k výchozí hodnotě, pokud byl QTc interval delší nebo roven 481 ms. Poté se má přípravek TAGRISSO znovu nasadit ve snížené dávce, jak je popsáno v tabulce 1. Osimertinib se má trvale vysadit u pacientů, u kterých dojde k prodloužení QTc intervalu v kombinaci s kteroukoli následující komplikací: Torsades de Pointes, polymorfni komorová tachykardie, známky/příznaky závažné arytmie.

#### Změny srdeční kontraktility

Ve všech klinických studiích došlo ke snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) o 10 % nebo více a ke snížení na méně než 50 % došlo u 3,9 % pacientů (35/908) léčených přípravkem TAGRISSO, u kterých byla vyšetřena vstupní LVEF a alespoň jednou později. Na základě dostupných údajů z klinických studií není možné určit příčinnou souvislost mezi vlivem na srdeční kontraktilitu a užíváním přípravku TAGRISSO. U pacientů s rizikovými srdečními faktory a při stavech, které mohou ovlivnit LVEF, je třeba zvážit monitorování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF na počátku a v průběhu léčby. U pacientů, u kterých se objeví relevantní příznaky/symptomy během léčby, je třeba zvážit sledování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF.

#### Keratitida

Keratitida byla hlášena u 0,7 % (n=8) z 1142 pacientů léčených přípravkem TAGRISSO ve studiích FLAURA a AURA. Pacienti s příznaky a symptomy s podezřením na keratitidu, jako je akutní nebo zhoršující se: zánět očí, slzení, světloplachost, rozmazané vidění, bolest očí a/nebo zarudnutí očí, mají být okamžitě odesláni k oftalmologovi (viz bod 4.2, tabulka 1).

#### Věk a tělesná hmotnost

U starších pacientů (> 65 let) nebo u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg) může být zvýšené riziko vzniku nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšší. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé sledování (viz bod 4.8).

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než <1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 40 mg nebo 80 mg tabletě, to znamená, že je v podstatě “bez sodíku”.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Farmakokinetické interakce

Silné induktory CYP3A4 mohou snížit expozici osimertinibu. Osimertinib může zvýšit expozici substrátů BCRP.

#### Léčivé látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace osimertinibu

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že metabolismus fáze I osimertinibu probíhá převážně přes CYP3A4 a CYP3A5. Souběžné podávání pacientům v klinické farmakokinetické studii s 200 mg itrakonazolu dvakrát denně (silný inhibitor CYP3A4) nemělo klinicky významný vliv na expozici osimertinibu (plocha pod křivkou koncentrací (AUC) se zvětšila o 24 % (90% CI 15, 35) a  $C_{max}$  se snížila o 20 %. Inhibitory CYP3A4 tedy pravděpodobně neovlivňují expozici osimertinibu. Další katalyzující enzymy nebyly studovány.

#### Léčivé látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace osimertinibu

Pokud byl osimertinib podáván v klinické farmakokinetické studii pacientům souběžně s rifampicinem (600 mg denně po dobu 21 dnů), snížila se AUC osimertinibu v rovnovážném stavu o 78 %. Podobně se snížila expozice metabolitu AZ5104 o 82 % pro AUC, resp. o 78 % pro  $C_{max}$ . Doporučuje se nepodávat souběžně přípravek TAGRISSO se silnými induktory CYP3A (např. fenytoin, rifampicin a karbamazepin). Středně silné induktory CYP3A4 (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) mohou též snižovat expozici osimertinibu a mají se používat s opatrností nebo zcela vyloučit, pokud je to možné. Nejsou dostupné žádné klinické údaje, na podkladě kterých by bylo možné doporučit úpravu dávkování přípravku TAGRISSO. Souběžné podávání třežalky tečkované je kontraindikováno (viz bod 4.3)t

#### Vliv léčivých látek snižujících sekreci žaludeční kyseliny na osimertinib

Souběžné podávání s omeprazolem v klinické farmakokinetické studii nevedlo ke klinicky relevantním změnám expozice osimertinibu. Látky, které modifikují žaludeční pH, mohou být souběžně podávány s přípravkem TAGRISSO bez jakýchkoli omezení.

#### Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem TAGRISSO

Na základě studií *in vitro* je osimertinib kompetitivním inhibitorem transportérů BCRP.

Souběžné podávání přípravku TAGRISSO s rosuvastatinem (citlivý substrát BCRP) v klinické farmakokinetické studii vedlo ke zvýšení AUC a  $C_{max}$  rosuvastatinu o 35 %, resp. 72 %. Pacienti užívající souběžně léčiva s chováním v organismu závislým na BCRP a s úzkým terapeutickým indexem, mají být pečlivě monitorováni na známky změněné tolerance souběžné léčby jako výsledku zvýšené expozice při léčbě s přípravkem TAGRISSO (viz bod 5.2).

Souběžné užívání přípravku TAGRISSO se simvastatinem (citlivý substrát CYP3A4) v klinické farmakokinetické studii vedlo ke snížení AUC a  $C_{max}$  simvastatinu o 9 %, resp. 23 %. Tyto změny jsou malé a pravděpodobně nemají klinický význam. Klinická farmakokinetická interakce se substráty CYP3A4 je nepravděpodobná. Nebyly studovány jiné interakce než CYP3A4 Pregnan X Receptor (PXR) regulační enzym. Riziko snížení expozice hormonálním antikoncepčním látkám nelze vyloučit.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Antikoncepce u mužů a žen

V průběhu léčby přípravkem TAGRISSO mají být ženy v reprodukčním věku poučeny, že by neměly otěhotnět. Pacienti mají být poučeni, aby používali účinnou antikoncepci v období, které následuje po ukončení léčby tímto přípravkem: nejméně 2 měsíce u žen a 4 měsíce u mužů. Riziko snížení expozice hormonálním antikoncepčním látkám nelze vyloučit.

### Těhotenství

Neexistují žádné nebo pouze omezené údaje o použití osimertinibu u těhotných žen. Studie u zvířat odhalily reprodukční toxicitu (embryoletalita, zpomalený růst plodů a úmrtí čerstvě narozených mláďat, viz bod 5.3). Na základě mechanismu účinku a předklinických údajů může osimertinib

poškodit plod, pokud je podáván těhotným ženám. Přípravek TAGRISSO se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu osimertinibem.

#### Kojení

Není známo, zda se osimertinib nebo jeho metabolity vylučují do mléka u člověka. Neexistuje dostatek informací o vylučování osimertinibu a jeho metabolitů do mléka u zvířat. Osimertinib a jeho metabolity byly zjištěny u kojených mláďat a byly zjištěny nežádoucí účinky na růst a přežití (viz bod 5.3). Riziko pro kojence nelze vyloučit. Kojení má být po dobu léčby přípravkem TAGRISSO přerušeno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku TAGRISSO na fertilitu u člověka. Výsledky ze studií u zvířat ukazují, že osimertinib ovlivňuje samčí a samičí reprodukční orgány a může zhoršit fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek TAGRISSO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

##### Studie u pacientů s NSCLC s pozitivní mutací EGFR

Údaje uvedené níže odpovídají expozici přípravku TAGRISSO u 1142 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s pozitivní mutací EGFR nemalobuněčného karcinomu plic. Tito pacienti užívali přípravek TAGRISSO v dávce 80 mg denně ve dvou randomizovaných studiích fáze 3 (FLAURA, první linie léčby a AURA3, pouze druhá linie léčby), dvě jednoramenné studie (AURAex a AURA2 - druhá nebo vyšší linie léčby) a jedna studie fáze 1 (AURA1, první linie nebo vyšší) (viz bod 5.1). Většina nežádoucích účinků byla intenzity stupně 1 nebo 2. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (NÚ) byl průjem (49 %) a vyrážka (47 %). Nežádoucích účinků stupně intenzity 3, resp. 4 v obou studiích bylo 9,7 %, resp. 0,9 %. Ke snížení dávky v důsledku NÚ u pacientů léčených přípravkem TAGRISSO 80 mg jednou denně se přistoupilo u 2,1 % pacientů. K vysazení léčby v důsledku nežádoucích účinků se přistoupilo u 4,3 % pacientů.

Pacienti s anamnézouILD,ILD indukovanou léky, radiační pneumonitidou, která vyžadovala léčbu steroidy, nebo jakoukoli známku klinicky aktivníILD byli z klinických studií vyloučeni. Pacienti s klinicky závažnými abnormalitami srdečního rytmu a vodivosti podle měření klidového elektrokardiogramu (EKG) (např. QTc interval delší než 470 ms) byly z těchto studií vyloučeny. Pacienti byli vyšetřeni na LVEF při zařazování do studie a poté každých 12 týdnů.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky byly zařazeny do kategorií podle četností v tabulce 2 na základě výskytu hlášení srovnatelných nežádoucích příhod v souhrnných výsledcích 1142 pacientů s pozitivní mutací EGFR NSCLS, kteří užívali přípravek TAGRISSO v dávce 80 mg denně ve studiích FLAURA, AURA3, AURAex a AURA2 a AURA1.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů (SOC) v MedDRA. V rámci každé třídy jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četností, nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny první. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Dále, odpovídající kategorie frekvencí pro každý nežádoucí účinek jsou odvozeny z konvence CIOMS III a jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10,000$  až  $< 1/1,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### **Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené ve studiích FLAURA a AURA<sup>a</sup>**

| <b>Třída orgánových systémů podle MedDRA</b>                                              | <b>Terminologie MedDRA</b>               | <b>CIOMS popis/celková frekvence (všechny stupně podle CTCAE)<sup>b</sup></b> | <b>Frekvence podle CTCAE stupně 3 nebo vyšší</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>                                         | Intersticiální plicní nemoc <sup>c</sup> | časté (3,9 %) <sup>d</sup>                                                    | 1,5 %                                            |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                                                         | Průjem                                   | Velmi časté (49 %)                                                            | 1,2 %                                            |
|                                                                                           | Stomatitida                              | Velmi časté (20 %)                                                            | 0,2 %                                            |
| <b>Poruchy oka</b>                                                                        | Keratitida <sup>e</sup>                  | Méně časté (0,7 %)                                                            | 0,1 %                                            |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>                                                       | Vyrážka <sup>f</sup>                     | Velmi časté (47 %)                                                            | 0,9 %                                            |
|                                                                                           | Suchá kůže <sup>g</sup>                  | Velmi časté (33 %)                                                            | 0,1 %                                            |
|                                                                                           | Paronychie <sup>h</sup>                  | Velmi časté (31 %)                                                            | 0,3 %                                            |
|                                                                                           | Pruritus <sup>i</sup>                    | Velmi časté (17 %)                                                            | 0,1 %                                            |
| <b>Vyšetření</b>                                                                          | Prodloužení QTc intervalu <sup>j</sup>   | Méně časté (0,9 %)                                                            |                                                  |
| <b>Zjištění na podkladě kontrolních vyšetření znamenajících posun stupně podle CTCAE)</b> | Snížení počtu trombocytů <sup>k</sup>    | Velmi časté (54 %)                                                            | 1,6 %                                            |
|                                                                                           | Snížení počtu leukocytů <sup>k</sup>     | Velmi časté (68 %)                                                            | 1,5 %                                            |
|                                                                                           | Snížení počtu lymfocytů <sup>k</sup>     | Velmi časté (67 %)                                                            | 7,2 %                                            |
|                                                                                           | Snížení počtu neutrofilů <sup>k</sup>    | Velmi časté (35 %)                                                            | 4,1 %                                            |

<sup>a</sup> Souhrnné údaje ze studií FLAURA a AURA, AURA3, AURAex, AURA2 a AURA1; zahrnuty jsou pouze případy u pacientů, kterým byla podána nejméně jedna dávka přípravku TAGRISSO jako jejich randomizovaná léčba.

<sup>b</sup> Kritéria podle „National Cancer Institute Common Terminology“ pro nežádoucí příhody, verze 4.0.

<sup>c</sup> Zahrnuje případy hlášené v souborných termínech: intersticiální plicní nemoc a pneumonitida.

<sup>d</sup> Bylo hlášeno 5 příhod stupně 5 (fatální) podle CTCAE.

<sup>e</sup> Zahrnuje případy hlášené v souborných termínech: keratitida, keratitis punctata, eroze rohovky, defekt epitelu rohovky.

<sup>f</sup> Zahrnuje případy hlášené v souborných termínech pro nežádoucí příhodu vyrážka: vyrážka, generalizovaná vyrážka, erytematózní vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, pustulózní vyrážka, svědící vyrážka, vezikulózní vyrážka, folikulární vyrážka, erytém, folikulitida, akné, dermatitida, a akneiformní dermatitida, polékový kožní výsev, kožní eroze.

<sup>g</sup> Zahrnuje případy hlášené v souborných termínech: suchá kůže, kožní fisury, xeróza, ekzém, xerodermie.

<sup>h</sup> Zahrnuje případy hlášené v souborných termínech: poruchy nehtového lůžka, zánět nehtového lůžka, infekce nehtového lůžka, diskolorace nehtů, nehtová pigmentace, porucha nehtů, toxicita nehtů, dystrofie nehtů, infekce nehtů, rýhování nehtů (nail ridging), lámání nehtů (onychoclasia), uvolnění nehtů z nehtového lůžka (onycholysis), odpadávání nehtů (onychomadesis), onychomalacie, paronychie.

<sup>i</sup> Zahrnuje případy hlášené v souborných termínech: svědění, generalizované svědění, svědění víček.

<sup>j</sup> Představuje výskyt pacientů, u kterých bylo zjištěno prodloužení intervalu QTcF > 500 ms.

<sup>k</sup> Uvádí výskyt laboratorních zjištění, nikoliv hlášené nežádoucí příhody.

Bezpečnostní údaje z jednoramenných studií fáze 2 AURAex a AURA2 se většinou shodují s údaji pozorovanými v rameni s přípravkem TAGRISSO ve studii AURA3. Nebyla pozorována další nebo neočekávaná toxicita a nežádoucí příhody odpovídaly druhem, závažností i četností výskytu.



## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Intersticiální plicní nemoc (ILD)

Ve studiích FLAURA a AURA byl výskyt ILD u japonského etnika 10,4 %, u nejaponského asijského etnika 1,8 % a u neasijských pacientů 2,8 %. Medián doby do nástupu ILD nebo ILD-imitujících nežádoucích účinků byl 85 dnů (viz bod 4.4).

### Prodloužení QTc intervalu

Z celkového počtu 1142 pacientů léčených přípravkem TAGRISSO 80 mg ve studiích FLAURA a AURA mělo 0,9 % (n=10) pacientů QTc interval delší než 500 ms a u 3,6 % pacientů (n=41) došlo k prodloužení QTc intervalu o více než 60 ms ve srovnání s výchozí hodnotou. Farmakokinetická/farmakodynamická analýza s přípravkem TAGRISSO předpověděla na koncentraci závislé prodloužení QTc intervalu. Ve studiích FLAURA nebo AURA nebyly hlášeny žádné arytmie v souvislosti s prodloužením intervalu QTc (viz body 4.4 a 5.1).

### Gastrointestinální účinky

Ve studiích FLAURA a AURA byl hlášen průjem u 49 % pacientů, z toho bylo 39 % příhod stupně 1, 8,0 % stupně 2 a 1,2 % stupně 3; nebyla hlášena žádná příhoda stupně 4 nebo 5. U 0,2 % pacientů bylo třeba snížit dávku a u 1,4 % pacientů přerušit léčbu. V jednom případě (0,1 %) byla léčba vysazena trvale. Ve studiích FLAURA a AURA3 byl medián doby do nástupu příhody 19 dní, resp. 22 dní a medián trvání příhod stupně 2 19 dní, resp. 6 dní.

### Hematologické příhody

U pacientů léčených přípravkem TAGRISSO bylo pozorovánočasné snížení mediánu laboratorních hodnot počtu leukocytů, lymfocytů, neutrofilů a trombocytů, které se časem stabilizovalo a poté zůstalo nad dolní hranici normálních hodnot. Byly hlášeny nežádoucí příhody leukopenie, lymfopenie, neutropenie a trombocytopenie, z nichž většina byla mírné nebo středně těžké závažnosti a nevedla k přerušení užívání přípravku.

### Starší populace

Ve studiích FLAURA a AURA3 (N=1142) bylo 43 % pacientů 65letých a starších a 75letých a starších bylo 13 %. Ve srovnání s mladšími subjekty (< 65) došlo u více subjektů ≥ 65 let k výskytu nežádoucích účinků, které měly za následek úpravu dávky studovaného léčiva (přerušeni nebo snížení) (13,4 % vs. 7,6 %). Kvalita hlášených nežádoucích příhod byla podobná a nezávislá na věku. U starších pacientů se ve srovnání s mladšími častěji vyskytoval stupeň 3 nebo vyšší nežádoucích účinků (13,4 % vs. 9,3 %). Celkově nebyly pozorovány rozdíly v účinnosti mezi těmito a mladšími subjekty. Analýzou výsledků studií AURA fáze 2 byl zjištěn konzistentní profil bezpečnosti a účinnosti.

### Nízká tělesná hmotnost

Pacienti s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg) užívající přípravek TAGRISSO 80 mg hlásili vyšší frekvenci nežádoucích účinků stupně ≥ 3 (52 % vs. 35 %) a prodloužení QTc intervalu (14 % vs. 4 %) než pacienti s vyšší tělesnou hmotností.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

V klinických studiích s přípravkem TAGRISSO byl omezený počet pacientů léčených dávkami až 240 mg denně bez dávky limitující toxicity. Pacienti, kteří byli v těchto studiích léčeni přípravkem TAGRISSO v denních dávkách 160 mg a 240 mg udávali vyšší četnost a závažnost některých nežádoucích příhod typických pro EGFR TKI (především průjem a kožní vyrážku) ve srovnání s dávkou 80 mg. Existují pouze omezené zkušenosti s náhodným předávkováním u člověka. Všechny

jednotlivé případy pacientů, kdy pacient omylem užil ještě jednu denní dávku přípravku TAGRISSO, se obešly bez klinických následků.

Neexistuje žádná specifická léčba pro případy předávkování přípravkem TAGRISSO. V případě podezření na předávkování se má léčba přípravkem TAGRISSO přerušit a zahájí se symptomatická léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkinázy, ATC kód: L01XE35

#### Mechanismus účinku

Osimertinib je inhibitorem tyrozinkinázy (TKI). Je to ireverzibilní inhibitor receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) s aktivačními mutacemi (EGFRm) a mutací T790M rezistentní k TKI.

#### Farmakodynamické účinky

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že osimertinib má vysokou účinnost a inhibiční aktivitu proti EGFR u všech klinicky významných aktivačních mutací a mutace T790M v buněčných liniích nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) (zdánlivá  $IC_{50}$ s od 6 nM do 54 nM u fosforylovaného-EGFR). To vede k inhibici buněčného růstu, s významně nižší aktivitou proti EGFR v buněčných liniích divokého typu (zdánlivá  $IC_{50}$ s od 480 nM do 1,8  $\mu$ M u fosforylovaného-EGFR). V podmínkách *in vivo* vedlo perorální podání osimertinibu ke zmenšení nádoru, jak u EGFRm, tak T790M štěpu NSCLC a u modelů transgenního myšího nádoru plic.

#### Elektrofyzologie srdce

Potenciál přípravku TAGRISSO prodlužovat QTc interval byl hodnocen u 210 pacientů, kterým byl ve studii AURA2 podáván osimertinib 80 mg denně. Ke zhodnocení vlivu osimertinibu na QTc interval byla pořízena sada záznamů EKG po podání jednotlivé dávky a v rovnovážném stavu.

Farmakokineticko-farmakodynamická analýza předpověděla léčivem navozené prodloužení QTc intervalu při dávce 80 mg 14 ms s horní hranicí 16 ms (90% CI).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Dříve neléčení pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR – FLAURA*

Účinnost a bezpečnost přípravku TAGRISSO v léčbě pacientů s lokálně pokročilým, nevhodným k chirurgickému řešení nebo radioterapii, nebo metastazujícím NSCLC s prokázanou mutací EGFR, kteří nebyli dříve léčeni systémově pro pokročilou nemoc, byla prokázána v randomizované dvojité zaslepené studii s aktivní kontrolou (FLAURA). Byly požadovány tkáňové vzorky z nádorové tkáně k potvrzení jedné ze dvou běžných mutací EGFR známých tím, že jsou citlivé na EGFR TKI (Ex19del nebo L858R) a potvrzených lokálním nebo centrálně realizovaným testováním.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do ramene s přípravkem TAGRISSO (n = 279, 80 mg perorálně jednou denně) nebo EGFR TKI komparátorem (n = 277; gefitinib 250 mg perorálně jednou denně nebo erlotinib 150 mg perorálně jednou denně). Randomizace byla stratifikována podle typu mutace EGFR (Ex19del nebo L858R) a etnické příslušnosti (asijská nebo neasijská). Pacientům byla léčba podávána, dokud ji tolerovali nebo do doby, kdy zkoušející určil, že pacient již nemá z prováděné léčby klinický prospěch. Pacientům, kterým byl podáván EGFR TKI komparátor, bylo dovoleno, aby po progresi onemocnění přešli do otevřené fáze léčby přípravkem TAGRISSO za předpokladu, že výsledkem testování jejich nádorové tkáně byla přítomná mutace T790M.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) podle posouzení zkoušejícího.

Vstupní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění v celé studijní populaci byly: medián věku 64 let (rozmezí 26-93 let),  $\geq 75$  let (14 %), ženy (63 %), běloši (36 %), Asiaté (62 %), nekuřáci (64 %), výkonnostní status podle WHO 0 nebo 1 (100 %), onemocnění metastazující do skeletu (36 %), mimohrudní viscerální metastázy (35 %), metastázy do CNS (21 %, identifikované při vstupu jako CNS léze, podle lékařské anamnézy, a/nebo předchozí chirurgický zákrok, a/nebo předchozí radioterapie cílená na metastázy v CNS).

Přípravek TAGRISSO prokázal klinicky relevantní a statisticky významné zlepšení PFS ve srovnání s komparátory EGFR TKI (medián 18,9 měsíce, resp. 10,2 měsíce, HR = 0,46; 95% CI: 0,37; 0,57,  $p < 0,0001$ ). Výsledky účinnosti ze studie FLAURA podle posouzení zkoušejícím jsou shrnuty v tabulce 3 a Kaplan-Meierova křivka pro PFS je zobrazena na obrázku 1. V době prozatímní analýzy celkového přežití (při 25% úplnosti údajů) byl HR 0,63 ve prospěch přípravku TAGRISSO (95% CI: 0,45; 0,88;  $p = 0,0068$ ) což není statisticky významné. Ve 12. měsíci, resp. 18. měsíci byl větší podíl pacientů léčených přípravkem TAGRISSO neživou (89 %, resp. 83 %) ve srovnání s pacienty léčenými EGFR TKI komparátory (83 %, resp. 71 %). Analýza cílových parametrů po progresi onemocnění ukázala, že PFS prospěch byl zachován i v následujících liniích léčby.

**Tabulka 3. Výsledky účinnosti ve studii FLAURA dle posouzení zkoušejícího**

| Parametr účinnosti                         | TAGRISSO<br>(N=279)                    | EGFR TKI komparátor<br>(gefitinib nebo erlotinib)<br>(N=277) |
|--------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Přežití bez progresse</b>               |                                        |                                                              |
| Počet příhod (62% úplnost údajů)           | 136 (49)                               | 206 (74)                                                     |
| Medián, měsíce (95% CI)                    | 18,9 (15,2; 21,4)                      | 10,2 (9,6; 11,1)                                             |
| HR (95% CI) ; hodnota p                    | 0,46 (0,37; 0,57); $p < 0,0001$        |                                                              |
| <b>Celkové přežití</b>                     |                                        |                                                              |
| Počet úmrtí (25% úplnost údajů)            | 58 (21)                                | 83 (30)                                                      |
| Medián OS v měsících (95% CI)              | NC                                     | NC                                                           |
| HR (95% CI); hodnota p                     | 0,63 (0,45; 0,88); $p = 0,0068$ (NS) † |                                                              |
| <b>Objektivní míra odpovědi</b>            |                                        |                                                              |
| Počet odpovědí (n), míra odpovědi (95% CI) | 223<br>80 % (75, 85)                   | 210<br>76 % (70, 81)                                         |
| Odds ratio (95% CI); hodnota p             | 1,3 (0,9; 1,9); $p = 0,2421$           |                                                              |

|                                                                         |                               |                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| <b>Trvání odpovědi (DoR)</b>                                            |                               |                   |
| Medián, měsíce (95% CI)                                                 | 17,2 (13,8; 22,0)             | 8,5 (7,3; 9,8)    |
| <b>Druhý PFS po zahájení první další léčby (PFS2)</b>                   |                               |                   |
| Počet pacientů s druhou progresí (%)                                    | 73 (26)                       | 106 (38)          |
| Medián PFS2, měsíce (95% CI)                                            | NC (23,7; NC)                 | 20,0 (18,0; NC)   |
| HR (95% CI); hodnota p                                                  | 0,58 (0,44; 0,78); p = 0,0004 |                   |
| <b>Čas od randomizace do první další léčby nebo úmrtí (TFST)</b>        |                               |                   |
| Počet pacientů, kterým byla podávána první další léčba nebo zemřeli (%) | 115 (41)                      | 175 (63)          |
| Medián TFST, měsíce (95 % CI)                                           | 23,5 (22,0; NC)               | 13,8 (12,3; 15,7) |
| HR (95 % CI); hodnota p                                                 | 0,51 (0,40; 0,64); p < 0,0001 |                   |
| <b>Čas od randomizace do druhé následné léčby nebo úmrtí (TSST)</b>     |                               |                   |
| Počet pacientů, kterým byla podávána druhá další léčba nebo zemřeli (%) | 75 (27)                       | 110 (40)          |
| Medián TSST, měsíce (95% CI)                                            | NC (NC, NC)                   | 25,9 (20,0; NC)   |
| HR (95% CI); hodnota p                                                  | 0,60 (0,45; 0,80); p = 0,0005 |                   |

HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti; NC = nelze vypočítat; NS = statisticky nevýznamné

Všechny výsledky účinnosti jsou založeny na posouzení zkoušejícího dle pravidel RECIST

Na podkladě nepotvrzené odpovědi

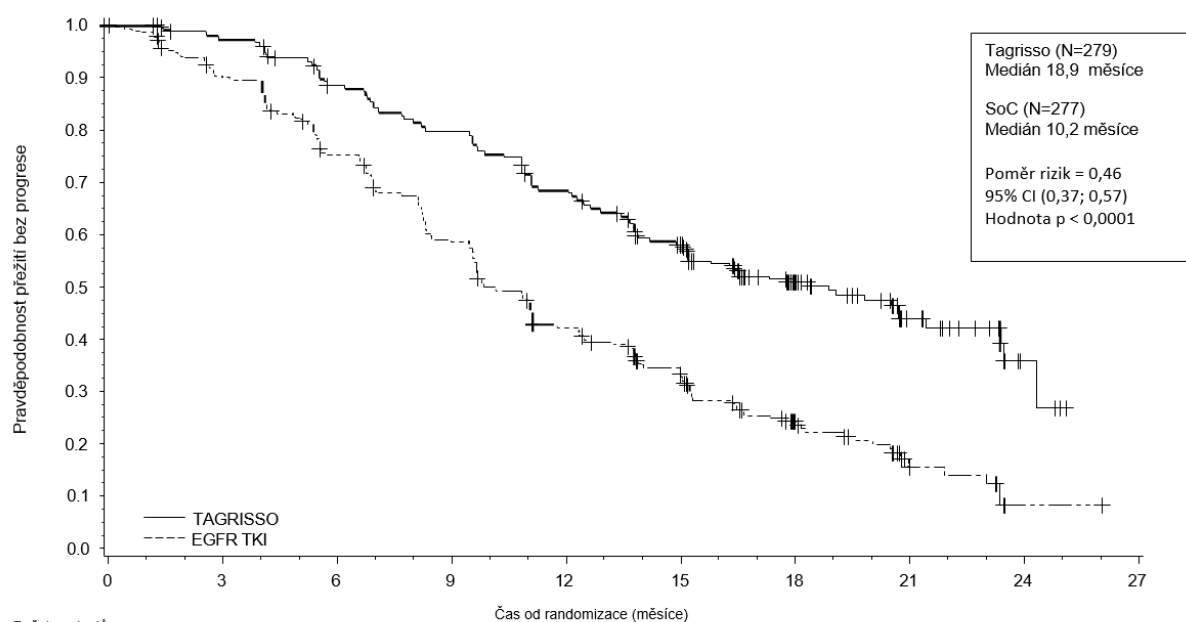
Medián sledování byl 15,0 měsíců u pacientů, kterým byl podáván přípravek TAGRISSO a 9,7 měsíce u pacientů, kterým byl podáván EGFR TKI komparátor

HR < 1 upřednostňuje TAGRISSO, poměr šancí (odds ratio) > 1 upřednostňuje TAGRISSO

† Na základě prozatímní analýzy při 25% úplnosti údajů musí být hodnota p < 0,0015, aby bylo dosaženo statistické významnosti

<sup>1</sup> ORR výsledky podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR) byly konzistentní s výsledky posouzení zkoušejícím; ORR podle posouzení BICR byla 78 % (95% CI : 73, 83) v rameni s přípravkem TAGRISSO a 70 % (95% CI : 65, 76) v rameni EGFR TKI komparátoru.

**Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka pro přežití bez progresse dle posouzení zkoušejícího ve studii FLAURA**



| Čas od randomizace (měsíce) | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18 | 21 | 24 | 27 |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Počet pacientů v riziku     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |
| TAGRISSO                    | 279 | 262 | 233 | 210 | 178 | 139 | 71 | 26 | 4  | 0  |
| EGFR TKI                    | 277 | 239 | 197 | 152 | 107 | 78  | 37 | 10 | 2  | 0  |

+ Censorování pacienti.  
Hodnoty ve spodní části obrázku ukazují počet pacientů v riziku.

PFS prospěch přípravku TAGRISSO ve srovnání s EGFR TKI komparátorem byl konzistentní ve všech analyzovaných předem definovaných podskupinách zahrnujících etnickou příslušnost, věk, pohlaví, anamnézu kouření, status metastáz do CNS při vstupu do studie a typ mutace EGFR (delece exonu 19 nebo L858R).

#### Údaje o účinnosti na metastázy v CNS ve studii FLAURA

Pacienti s metastázami, u kterých nebylo vyžadováno podávání steroidů a se stabilním neurologickým nálezem po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby a podávání steroidů, mohli být zařazeni do studie FLAURA. Z 556 pacientů byl u 200 pacientů k dispozici vstupní sken mozku. Po posouzení skenů BICR vznikla skupina 128/556 (23 %) pacientů s metastázami v CNS a tyto údaje jsou shrnuty v tabulce 4. Účinnost na CNS podle RECIST v1.1 ve studii FLAURA prokázala nominální statisticky významné zlepšení u CNS PFS (HR = 0,48; 95% CI: 0,26; 0,86; p = 0,014).

**Tabulka 4. CNS účinnost podle BICR u pacientů s metastázami v CNS podle vstupního skenu mozku ve studii FLAURA**

| Parametr účinnosti                                             | TAGRISSO<br>N=61                        | EGFR TKI komparátor<br>(gefitinib nebo erlotinib)<br>N=67 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>CNS přežití bez progresse<sup>1</sup></b>                   |                                         |                                                           |
| Počet příhod (%)                                               | 18 (30)                                 | 30 (45)                                                   |
| Medián, měsíce (95% CI)                                        | NC (16,5; NC)                           | 13,9 (8,3; NC)                                            |
| HR (95% CI); hodnota p                                         | 0,48 (0,26; 0,86); P=0.014 <sup>†</sup> |                                                           |
| CNS přežití bez progresse a naživu po 6 měsících (%) (95% CI)  | 87 (74, 94)                             | 71 (57, 81)                                               |
| CNS přežití bez progresse a naživu po 12 měsících (%) (95% CI) | 77 (62, 86)                             | 56 (42, 68)                                               |

HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti; NC = nelze vypočítat

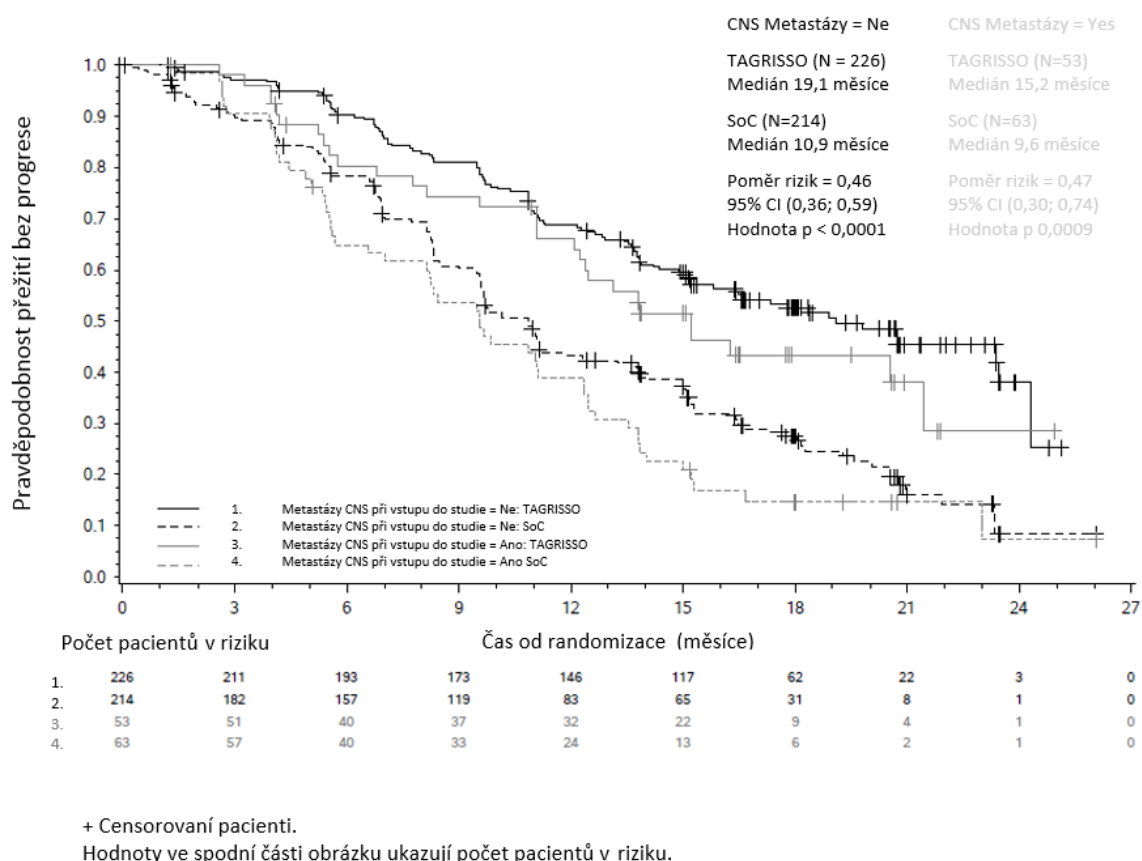
HR < 1 upřednostňuje TAGRISSO, odds ratio > 1 upřednostňuje TAGRISSO

<sup>1</sup> CNS PFS určený podle RECIST v1.1 CNS BICR (CNS měřitelné a neměřitelné léze při vstupu dle BICR); n = 61 pro TAGRISSO a n = 67 pro EGFR TKI komparátor; odpovědi nejsou potvrzeny

<sup>†</sup> Nominálně statisticky významné

Předem specifikovaná PFS podskupina na základě statusu metastáz v CNS (identifikovaná jako CNS léze při vstupu, podle lékařské anamnézy, a/nebo předchozího chirurgického zákroku, a/nebo předchozí radioterapie cílené na metastázy v CNS) při vstupu do studie FLAURA je uvedena na obrázku 2. Bez ohledu na status CNS lézí při vstupu do studie bylo prokázáno, že pacienti léčení přípravkem TAGRISSO mají větší prospěch z léčby ve srovnání s EGFR TKI komparátorem a v tomto rameni bylo méně pacientů s novou lézí v CNS ve srovnání s ramenem EGFR TKI komparátor (TAGRISSO, 11/279 [3,9 %] ve srovnání s EGFR TKI komparátor, 34/277 [12,3 %]. V podskupině pacientů bez metastáz v CNS při vstupu do studie bylo v rameni TAGRISSO méně nových metastáz v CNS ve srovnání s ramenem EGFR TKI komparátor (7/226 [3,1 %] vs. 15/214 [7,0 %]).

**Obrázek 2. Celkový PFS dle posouzení CNS metastáz zkoušejícím při vstupu do studie, Kaplan-Meierova křivka (úplná analýza) ve studii FLAURA**



### Výsledky hlášené pacienty (PRO)

Symptomy hlášené pacienty a kvalita života závislá na zdraví (HRQL) byly shromažďovány v elektronické podobě za použití dotazníku EORTC QLQ-C30 a jeho modulu pro plicní karcinom (EORTC QLQ-LC13). LC-13 byl zpočátku předkládán jednou týdně po dobu prvních 6 týdnů, dále pak každé 3 týdny před a po progresi. C30 byl posuzován každých 6 týdnů před a po progresi. Na počátku nebyly zaznamenány žádné rozdíly v symptomech hlášených pacienty, funkčních charakteristikách nebo HRQL ve studijních ramenech s přípravkem TAGRISSO a EGFR TKI komparátorem (gefitinib nebo erlotinib). Compliance po dobu prvních 9 měsíců byla všeobecně vysoká ( $\geq 70\%$ ) a podobná v obou studijních ramenech.

#### Klíčové analýzy symptomů plicního karcinomu

Údaje shromážděné od vstupu do studie až do 9. měsíce prokázaly podobné zlepšení v rameni s přípravkem TAGRISSO a EGFR TKI komparátorem u pěti předem definovaných primárních PRO symptomů (kašel, dušnost, bolest na hrudi, únava, ztráta chuti k jídlu) se zlepšením u kašle, které

dosáhlo stanovenou klinicky významnou úroveň. Až do 9. měsíce nebyl ve skupinách s přípravkem TAGRISSO a EGFR TKI komparátorem zjištěn klinicky významný rozdíl v symptomech hlášených pacienty (podle posouzení pro rozdíly  $\geq 10$  bodů).

#### *HRQL a analýza zlepšení fyzické výkonnosti*

V obou skupinách bylo hlášeno podobné zlepšení ve většině funkčních charakteristik a celkového stavu zdraví/HRQL, což ukazuje, že celkový stav zdraví pacientů se zlepšil. V období do 9. měsíce nebyly zjištěny ve skupinách s přípravkem TAGRISSO a s EGFR TKI komparátorem klinicky významné rozdíly ve funkčních nebo HRQL charakteristikách.

#### *Předlčení pacienti s NSCLC s pozitivní mutací T790M ve studii AURA3*

V randomizované otevřené studii fáze 3 s aktivní kontrolou (AURA3) byla prokázána účinnost a bezpečnost přípravku TAGRISSO v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC T790M, u kterých došlo k progresi onemocnění při léčbě nebo po léčbě EGFR TKI. Všichni pacienti měli před randomizací prokázanou mutací T790M EGFR identifikovanou v centrální laboratoři za pomoci diagnostického testu „cobas EGFR mutation test“. Status T790M mutace byl též hodnocen pomocí ctDNA extrahované ze vzorku plazmy odebrané v průběhu screeningu. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresce (PFS) podle posouzení zkoušejícího. Dalšími parametry účinnosti byly ORR, DoR a celkové přežití (OS) podle posouzení zkoušejícího.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 (přípravek TAGRISSO:douplet chemoterapie na bázi platiny) do větve s přípravkem TAGRISSO (n=279) nebo větve s doublet chemoterapií na bázi platiny (n=140). Randomizace byla realizována i podle etnického původu (asijského a ne-asijského). Pacienti v rameni s přípravkem TAGRISSO dostávali přípravek TAGRISSO 80 mg perorálně jednou denně dokud léčbu tolerovali nebo dokud měla léčba podle zkoušejícího klinický přínos pro pacienta. Chemoterapie sestávala z kombinace pemetrexedu 500 mg/m<sup>2</sup> a karboplatiny AUC5 nebo pemetrexedu 500 mg/m<sup>2</sup> a cisplatiny 75 mg/m<sup>2</sup> vždy 1. den každého 21denního cyklu po dobu až 6 cyklů. Pacienti bez progresce onemocnění po čtyřech cyklech chemoterapie na bázi platiny mohli pokračovat udržovací léčbou pemetrexedem (pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> 1. den každého 21denního cyklu). Subjekty ve větvi s chemoterapií s objektivně radiologicky potvrzenou progresí onemocnění (podle zkoušejícího a potvrzenou nezávislým centrálním posouzením snímku) měly možnost zahájit léčbu přípravkem TAGRISSO.

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění celkové populace ve studii byly následující: medián věku 62,  $\geq 75$  let (15 %), ženy (64 %), běloši (32 %), Asiaté (65 %), nekuřáci (68 %), stav tělesné výkonnosti podle WHO 0 nebo 1 (100 %). Padesát čtyři procent (54 %) pacientů mělo mimohrudní viscerální metastázy, včetně 34 % pacientů s metastázami v CNS (identifikované při vstupu do studie jako léze v CNS, anamnesticky a/nebo verifikované předchozí operací a/nebo dřívější radioterapií metastáz v CNS) a 23 % pacientů jaterní metastázy. Čtyřicet dva procent (42 %) pacientů mělo metastázy ve skeletu.

Studie AURA3 prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientů léčených přípravkem TAGRISSO ve srovnání s chemoterapií. Výsledky účinnosti ve studii AURA3 dle posouzení zkoušejícího jsou shrnuty v tabulce 5 a Kaplan-Meierova křivka pro PFS je znázorněna na obrázku 3. Údaje o celkovém přežití nebyly při této počáteční analýze OS úplné.

**Tabulka 5. Výsledky účinnosti dle posouzení zkoušejícího ve studii AURA3**

| <b>Parametr účinnosti</b>     | <b>TAGRISSO<br/>(N=279)</b> | <b>Chemoterapie<br/>(pemetrexed/cisplatina<br/>nebo<br/>pemetrexed/karboplatina)<br/>(N=140)</b> |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Přežití bez progresce</b>  |                             |                                                                                                  |
| Počet příhod (% úplnosti dat) | 140 (50)                    | 110 (79)                                                                                         |

|                                                     |                              |                     |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Medián, měsíce (95% CI)                             | 10,1 (8,3; 12,3)             | 4,4 (4,2; 5,6)      |
| HR (95 % CI); hodnota p                             | 0,30 (0,23; 0,41); p < 0,001 |                     |
| <b>Celkové přežití<sup>1</sup></b>                  |                              |                     |
| Počet úmrtí (% úplnosti dat)                        | 69 (24,7)                    | 40 (28,6)           |
| Medián OS, měsíce (95% CI)                          | NC (20,5; NC)                | NC (20,5; NC)       |
| HR (95% CI); hodnota p                              | 0,72 (0,48; 1,09); p = 0,121 |                     |
| <b>Výskyt objektivní odpovědi (ORR)<sup>2</sup></b> |                              |                     |
| Počet odpovědí, výskyt odpovědi (95% CI)            | 197<br>71 % (65, 76)         | 44<br>31 % (24, 40) |
| Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI); hodnota p        | 5,4 (3,5; 8,5); p < 0,001    |                     |
| <b>Trvání odpovědi (DoR)<sup>2</sup></b>            |                              |                     |
| Medián, měsíce (95% CI)                             | 9,7 (8,3; 1,16)              | 4,1 (3,0; 5,6)      |

HR=poměr rizik; CI= interval spolehlivosti; NC=nelze vypočítat

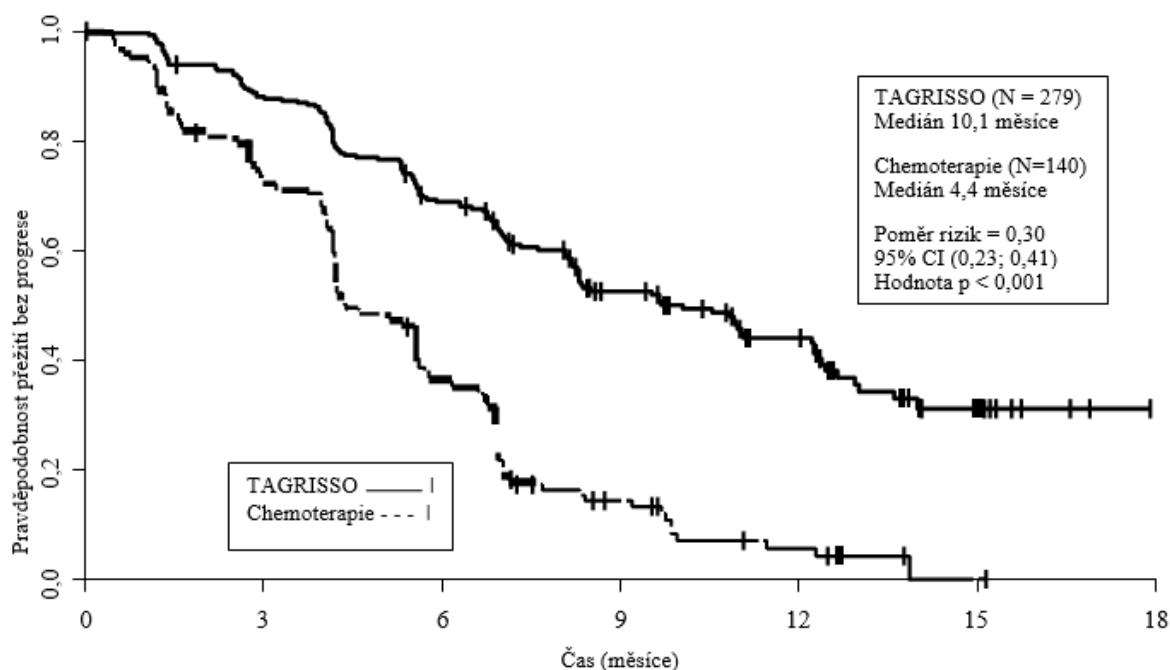
Všechny výsledky účinnosti jsou založeny na posouzení zkoušejícím podle kritérií RECIST

<sup>1</sup>První analýza OS byla provedena přibližně 4 měsíce po základní analýze PFS. Analýza OS nebyla upravena pro potenciálně zavádějící vlivy tzv. „cros-overu“ (94 pacientů [67 %] v rameni s chemoterapií dostalo následně léčbu osimertinibem).

<sup>2</sup>ORR a DoR výsledky dle posouzení zkoušejícího byly konzistentní s výsledky podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR); ORR byl podle hodnocení BICR 64,9 % [95% CI: 59,0; 70,5] u osimertinibu a 34,3 % [95% CI: 26,5; 42,8] u chemoterapie; DoR byl podle hodnocení BICR 11,2 měsíce (95% CI: 8,3; NC) u osimertinibu a 3,1 měsíce (95% CI: 2,9; 4,3) u chemoterapie.

### **Obrázek 3. Kaplan-Meierova křivka pro přežití bez progresu podle hodnocení zkoušejícího ve studii AURA3**





| Počet pacientů v riziku | 0   | 3   | 6   | 9  | 12 | 15 | 18 |
|-------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| TAGRISSO                | 279 | 240 | 162 | 88 | 50 | 13 | 0  |
| Chemoterapie            | 140 | 93  | 44  | 17 | 7  | 1  | 0  |

Svislé čárky na křivkách označují pacienty s cenzorovanými údaji

Analýza senzitivity PFS byla provedena zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) a medián PFS byl 11,0 měsíců u přípravku TAGRISSO ve srovnání s 4,2 měsíce u chemoterapie. Tato analýza prokázala konzistentní léčebný účinek v souladu s výsledky podle hodnocení zkoušejícího (HR 0,28; 95% CI: 0,20; 0,38).

Bylo pozorováno klinicky významné zlepšení PFS s poměry rizik (HR) menšími než 0,50 ve prospěch pacientů užívajících přípravek TAGRISSO v porovnání s pacienty, kteří dostávali chemoterapii ve všech předem definovaných analyzovaných podskupinách, včetně etnického původu, věku, pohlaví, anamnézy kouření a mutace EGFR (delece exonu 19 a L858R).

#### Údaje o účinnosti u metastáz v CNS ve studii AURA3

Pacienti s asymptomatickými stabilními mozgovými metastázami nevyžadujícími léčbu steroidy po dobu alespoň 4 týdnů před zahájením studijní léčby byli vhodní k randomizaci do studie. Posouzení účinnosti na CNS podle kritérií RECIST v1.1 hodnocené BICR v podskupině u 116/419 (28 %) pacientů s prokázanými metastázami podle vstupního skenu mozku jsou uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 6. Účinnost na CNS podle BICR u pacientů s metastázami v CNS podle vstupního skenu mozku ve studii AURA3**

| Parametr účinnosti                                  | TAGRISSO     | Chemoterapie<br>(pemetrexed/cisplatina<br>nebo<br>pemetrexed/karboplatina) |
|-----------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Výskyt objektivní odpovědi v CNS<sup>1</sup></b> |              |                                                                            |
| Výskyt odpovědi v CNS % (n/N)                       | 70 % (21/30) | 31 % (5/16)                                                                |
| (95% CI)                                            | (51, 85)     | (11 %, 59 %)                                                               |

| Parametr účinnosti                              | TAGRISSO                     | Chemoterapie<br>(pemetrexed/cisplatina<br>nebo<br>pemetrexed/karboplatina) |
|-------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI);<br>Hodnota p | 5,1 (1,4; 21); p = 0,015     |                                                                            |
| <b>Trvání odpovědi v CNS<sup>2</sup></b>        |                              |                                                                            |
| Medián, měsíce (95% CI)                         | 8,9 (4,3; NC)                | 5,7 (NC, NC)                                                               |
| <b>Výskyt kontroly onemocnění v CNS</b>         |                              |                                                                            |
| Výskyt kontroly onemocnění v CNS                | 87 % (65/75)<br>(77, 93)     | 68 % (28/41)<br>(52, 82)                                                   |
| Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI);<br>Hodnota p | 3 (1,2; 7,9); p = 0,021      |                                                                            |
| <b>Přežití bez progresu v CNS<sup>3</sup></b>   |                              |                                                                            |
| Počet příhod (% zralosti)                       | N=75<br>19 (25)              | N=41<br>16 (39)                                                            |
| Medián, měsíce (95% CI)                         | 11,7 (10, NC)                | 5,6 (4,2; 9,7)                                                             |
| HR (95% CI); Hodnota p                          | 0,32 (0,15; 0,69); p = 0,004 |                                                                            |

<sup>1</sup> Výskyt objektivní odpovědi v CNS a trvání odpovědi podle kritérií RECIST v1.1 podle BICR v hodnotitelné populaci (měřitelné léze CNS na vstupu do studie podle BICR) n=30 pro přípravek TAGRISSO a n=16 pro chemoterapii

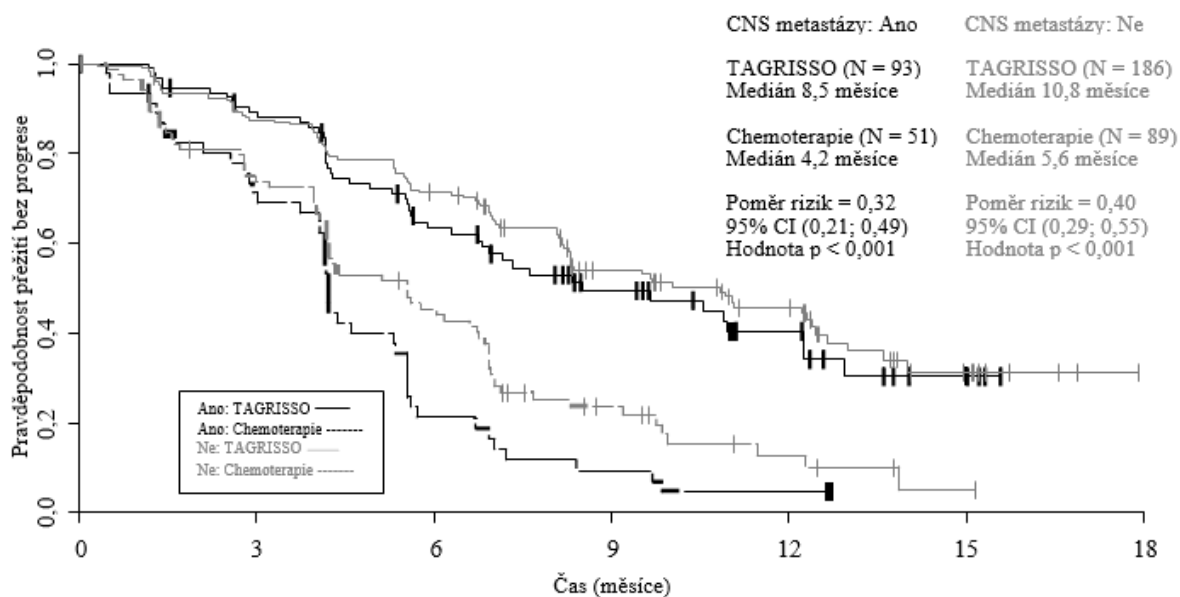
<sup>2</sup> Na základě pouze pacientů s odpovědí; DoR definována jako doba od data první doložené odpovědi (kompletní odpověď nebo částečná odpověď) až do progresu nebo úmrtí; DCR definována jako podíl pacientů s odpovědí (kompletní odpověď nebo částečná odpověď), nebo stabilní onemocnění  $\geq 6$  týdnů.

<sup>3</sup> Přežití bez progresu v CNS stanoveno BICR podle kritérií RECIST v1.1 v úplné analýze souboru (FAS) populace (měřitelné a neměřitelné léze v CNS při vstupu do studie podle BICR) n=75 pro přípravek TAGRISSO a n=41 pro chemoterapii.

HR < 1 favorizuje přípravek TAGRISSO

Ve studii AURA3 byla provedena předem plánovaná analýza PFS v podskupinách na základě statusu metastáz v CNS při vstupu do studie a je znázorněna na obrázku 4.

**Obrázek 4. Celkové PFS podle hodnocení zkoušejícího na základě statusu metastáz v CNS při vstupu do studie, Kaplan-Meierova křivka (FAS) ve studii AURA3**



Studie AURA3 prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientů užívajících přípravek TAGRISSO ve srovnání s pacienty, kterým byla podávána chemoterapie bez ohledu na status metastáz v CNS při vstupu do studie.

#### Výsledky podle hlášení pacientů (PRO)

Symptomy hlášené pacienty a kvalita života související se zdravím (HRQL) byly elektronicky shromážděny za pomoci EORTC QLQ-C30 a jeho modulu pro nádory plic (EORTC QLQ-LC13). LC13 byla zpočátku používána jednou týdně po dobu prvních 6 týdnů, pak každé 3 týdny před a po progresi nemoci. C30 byla hodnocena každých 6 týdnů před a po progresi nemoci.

#### Klíčová analýza symptomů nádoru plic

Přípravek TAGRISSO zlepšil symptomy nádoru plic podle hlášení pacientů ve srovnání s chemoterapií tím, že prokázal statisticky významný rozdíl v průměrné změně od výchozího stavu ve srovnání s chemoterapií v rámci celkového časového období od randomizace až do 6 měsíců pro 5 předem definovaných primárních PRO symptomů (ztráta chuti k jídlu, kašel, bolest na hrudi, dušnost a únava), jak je uvedeno v tabulce 7.

**Tabulka 7. Smíšený model opakovaných měření - klíčové symptomy nádoru plic - průměrná změna oproti výchozímu stavu u pacientů užívajících přípravek TAGRISSO ve srovnání s chemoterapií**

| Větev                     | Ztráta chuti k jídlu |                    | Kašel                |                    | Bolest na hrudi      |                    | Dušnost              |                    | Únava                  |                    |
|---------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
|                           | TAGRISSO (279)       | Chemoterapie (140) | TAGRISSO (279)       | Chemoterapie (140) | TAGRISSO (279)       | Chemoterapie (140) | TAGRISSO (279)       | Chemoterapie (140) | TAGRISSO (279)         | Chemoterapie (140) |
| N                         | 239                  | 97                 | 228                  | 113                | 228                  | 113                | 228                  | 113                | 239                    | 97                 |
| Upravený průměr           | -5,51                | 2,73               | -12,22               | -6,69              | -5,15                | 0,22               | -5,61                | 1,48               | -5,68                  | 4,71               |
| Odhadovaný rozdíl (95%CI) | -8,24 (-12,88; 3,60) |                    | -5,53 (-8,89; -2,17) |                    | -5,36 (-8,20; -2,53) |                    | -7,09 (-9,86; -4,33) |                    | -10,39 (-14,55; -6,23) |                    |
| Hodnota p                 | p < 0,001            |                    | p = 0,001            |                    | p < 0,001            |                    | p < 0,001            |                    | p < 0,001              |                    |

Upravený průměr a odhadované rozdíly získané z analýzy smíšeného modelu opakovaných měření (MMRM). Model zahrnuje pacienta, léčbu, návštěvu, léčbu podle interakce při návštěvě, vstupní skóre symptomů, vstupní skóre symptomů podle interakce v průběhu návštěvy a používá nestrukturovanou kovarianční matici.

#### HRQL a analýza zlepšení fyzické výkonnosti

Pacienti užívající přípravek TAGRISSO měli významně větší šanci na dosažení klinicky významného zlepšení, které bylo větší nebo rovno 10 bodům na celkové škále zdravotního stavu a fyzické výkonnosti podle dotazníku EORTC-C30 ve srovnání s chemoterapií během trvání studie s poměrem šancí (OR) celkového zdravotního stavu: 2,11 (95% CI 1,24; 3,67, p=0,007); OR fyzické výkonnosti 2,79 (95% CI 1,50; 5,46, p=0,002).

#### *Předléčení NSCLC pacienti s pozitivní mutací T790M - studie AURAex a AURA2*

Dvě jednoramenné otevřené klinické studie AURAex (fáze 2 s prodlouženou kohortou (n = 201) a AURA2 (n = 210) u pacientů s EGFR T790M prokázanou mutací karcinomu plic, kteří progredovali na jedné nebo více předchozích systémových léčbách, včetně inhibitorů tyrozinkinázy EGFR. U všech pacientů se vyžadovalo, aby měli NSCLC s prokázanou mutací T790 EGFR identifikovanou před léčbou v centrální laboratoři pomocí „cobas EGFR mutation test“. Status mutace T790M byl také hodnocen retrospektivně pomocí ctDNA extrahované ze vzorku plazmy odebraného v průběhu screeningu. Všem pacientům byl podáván přípravek TAGRISSO v dávce 80 mg jednou denně. Primárním parametrem účinnosti v těchto dvou studiích byla ORR podle kritérií RECIST v1.1 hodnocená zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením ((Blinded Independent Central Review, BICR). Sekundárním parametrem účinnosti bylo trvání odpovědi (DoR) a přežití bez progresu (PFS).

Vstupní charakteristiky celé studijní populace (AURAex a AURA2) byly následující: medián věku 63 let, 13 % pacientů bylo  $\geq 75$  let, ženy (68 %), běloši (36 %), Asiaté (60 %). Všichni pacienti byli již dříve léčeni alespoň jednou linií léčby. Třicet jedna procent (31 %) (N = 129) dostalo jednu předcházející linií léčby (jen léčba EGFR TKI), 69 % (N = 282) dostalo 2 nebo více předchozích linií léčby. Sedmdesát dva procent (72 %) pacientů nikdy nekouřilo, 100 % pacientů mělo výkonnostní stav podle WHO 0 nebo 1. Padesát devět procent (59 %) pacientů mělo mimohrudní viscerální metastázy, včetně 39 % s metastázami v CNS (identifikovanými při vstupu do studie lokalizací léze v CNS, anamnézou, a/nebo při předchozím chirurgickém zákroku, a/nebo při předchozí radioterapii metastáz v CNS) a 29 % s metastázami v játrech. Čtyřicet sedm procent (47 %) pacientů mělo metastázy ve skeletu. Medián sledování PFS byl 12,6 měsíce.

U 411 předléčených pacientů s prokázanou mutací T790M EGFR byl ORR podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR) 66 % (95% CI: 61, 71). U pacientů s potvrzenou odpovědí podle BICR byl medián DoR 12,5 měsíce (95% CI: 11,1; NE). ORR podle BICR ve studii AURAex byl 62 % (95% CI: 55, 68) a 70 % (95% CI: 63, 77) ve studii AURA2. Medián PFS byl 11,0 měsíců (95% CI 9,6; 12,4).

Objektivní míra odpovědi podle BICR vyšší než 50 % byla pozorována ve všech předem definovaných podskupinách včetně linie léčby, etnika, věku a regionu.

V hodnotitelné populaci na odpověď mělo 85 % pacientů (223/262) dokumentovanou odpověď v době prvního skenu (6 týdnů); 94 % pacientů (247/262) mělo dokumentovanou odpověď v době druhého skenu (12 týdnů).

#### *Údaje o účinnosti na metastázy v CNS ve studiích fáze 2 (AURAex a AURA2)*

Posouzení účinnosti na CNS podle kritérií RECIST v 1.1 BICR bylo provedeno v podskupině 50 pacientů (z 411), kteří měli měřitelné metastázy v CNS při vstupním vyšetření mozku. Byl pozorován ORR CNS 54 % (27/50 pacientů; 95% CI: 39,3; 68,2), z těchto odpovědí bylo 12 % úplných odpovědí.

Klinické studie nebyly prováděny u pacientů s de novo prokázanou T790M EGFR mutací.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TAGRISSO u všech podskupin pediatrické populace v indikaci NSCLC (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické parametry osimertinibu byly charakterizovány u zdravých subjektů a u pacientů s NSCLC. Na základě populační farmakokinetické analýzy je zdánlivá plazmatická clearance osimertinibu 14,3 l/h, zdánlivý distribuční objem 918 l a terminální poločas eliminace přibližně 44 hodin. Plocha pod křivkou koncentrací (AUC) a  $C_{max}$  se zvyšují proporcionálně v závislosti na dávce v dávkovém rozmezí 20 až 240 mg. Podávání osimertinibu jednou denně vede k přibližně 3násobné kumulaci a rovnovážné expoziční je dosaženo po 15 dnech podávání. Obvyklé koncentrace v cirkulující plazmě v rovnovážném stavu jsou v rozmezí 1,6násobku v průběhu 24hodinového dávkového intervalu.

### Absorpce

Po perorálním podání přípravku TAGRISSO bylo dosaženo maximálních plazmatických koncentrací osimertinibu s mediánem (min-max)  $t_{max}$  6 hodin (3-24), s několika maximy pozorovanými u některých pacientů v průběhu prvních 24 hodin. Absolutní biologická dostupnost přípravku TAGRISSO je 70% (90% CI: 67, 73). Na základě klinické farmakokinetické studie u pacientů s dávkou 80 mg potravina neovlivňuje klinicky významným způsobem biologickou dostupnost osimertinibu (zvýšení AUC o 6 % (90% CI -5, 19) a snížení  $C_{max}$  o 7 % (90% CI -19, 6)). U zdravých dobrovolníků, u kterých bylo žaludeční pH zvýšeno po podávání omeprazolu po dobu 5 dnů, nebyla expoziční osimertinibu 80 mg změněna (zvýšení AUC o 7 %, resp.  $C_{max}$  o 2 %) s 90% CI pro poměr expozičních v rozmezí limitů 80-125 %.

### Distribuce

Populační odhadovaný střední distribuční objem v rovnovážném stavu ( $V_{ss}/F$ ) osimertinibu je 918 l, což ukazuje na rozsáhlou distribuci do tkání. V podmínkách *in vitro* je vazba osimertinibu na plazmatické bílkoviny 94,7 % (5,3 % volná frakce). Bylo též prokázáno, že osimertinib se váže kovalentní vazbou na plazmatické bílkoviny u laboratorních potkanů a u člověka, lidský sérový albumin a hepatocyty u laboratorních potkanů a u člověka.

### Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že osimertinib je metabolizován převážně přes CYP3A4 a CYP3A5. Metabolismus zprostředkovaný CYP3A4 může být minoritní cestou. Mohou existovat i alternativní metabolické cesty, které nebyly zcela charakterizovány ve studiích *in vitro*. Na základě studií *in vitro* byly identifikovány 2 farmakologicky aktivní metabolity (AZ7550 a AZ5104) v plazmě předklinických druhů a u člověka po perorálním podání osimertinibu; AZ7550 měl podobný farmakologický profil jako TAGRISSO, AZ5104 měl vyšší účinnost jak u mutovaného, tak divokého typu EGFR. Po podání přípravku TAGRISSO pacientům se oba metabolity objevují v plazmě pomalu s mediánem (min-max)  $t_{max}$  24 hodin (4-72), resp. 24 hodin (6-72). Mateřská látka osimertinib tvoří v lidské plazmě 0,8 % celkové radioaktivity s převážnou kovalentní vazbou na plazmatické bílkoviny, 2 metabolity přispívají 0,08 %, resp. 0,07 %. Geometrická střední expoziční AZ5104, resp. AZ7550 v rovnovážném stavu na základě AUC byla přibližně 10 % expoziční osimertinibu pro každou látku zvlášť.

Hlavní metabolickou cestou osimertinibu je oxidace a dealkylace. V sebraných vzorcích moče a stolice u lidí bylo zjištěno nejméně 12 látek a 5 z nich tvořilo > 1 % dávky. Nezměněný osimertinib, AZ5104 a AZ7550 tvořily přibližně 1,9 %, resp. 6,6 %, resp. 2,7 % dávky a adiční produkt s cysteinylem (M21) a neznámý metabolit (M25) tvořily 1,5 %, resp. 1,9 % dávky.

Na základě studií *in vitro* je osimertinib v klinicky relevantních koncentracích kompetitivním inhibítorem CYP3A4/5, ale nikoli CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 2E1. Na základě studií *in vitro* není osimertinib v klinicky relevantních koncentracích inhibítorem UGT1A1 a UGT2B7 v játrech. Inhibice UGT1A1 v tenkém střevě je možná, ale klinické konsekvence nejsou známy.

### Eliminace

Po podání jednotlivé perorální dávky 20 mg bylo po 84 dnech sběru vzorků nalezeno 67,8 % dávky ve stolici (1,2 % jako mateřská látka) a 14,2 % podané dávky v moči (0,8 % jako mateřská látka). Nezměněný osimertinib tvoří přibližně 2 % eliminovaných látek, z toho 0,8 % v moči a 1,2 % ve stolici.

### Interakce s transportními proteiny

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že osimertinib není substrátem pro OATP1B1 a OATP1B3. V podmínkách *in vitro* osimertinib neinhubuje v klinicky relevantních koncentracích OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 a MATE2K.

### Vliv osimertinibu na P-gp a BCRP

Na základě studií *in vitro* je osimertinib substrátem pro P-glykoprotein a BCRP (breast cancer resistant protein), avšak v klinicky relevantních dávkách jsou klinicky relevantní interakce osimertinibu s léčivými látkami nepravděpodobné. Na základě údajů *in vitro* je osimertinib inhibitorem BCRP a P-gp. PXR regulované enzymové interakce jiné než s CYP3A4 nebyly studovány (viz bod 4.5).

### Zvláštní populace

V populační farmakokinetické analýze (n = 1367) nebyly identifikovány významné vztahy mezi predikovanou rovnovážnou expozicí ( $AUC_{ss}$ ) a věkem (rozmezí: 25 až 91 let), pohlavím (65 % žen), etnikem (zahrnovala bělochy, Asiaty, Japonce, Číňany a neasijské nebělošské pacienty), linií léčby a statusem kouření (n = 34 současní kuřáci, n = 419 dřívější kuřáci). Populační farmakokinetická analýza ukázala, že tělesná hmotnost je významným přidruženým faktorem variability s očekávanou variabilitou  $AUC_{ss}$  osimertinibu méně než 20 % pro tělesnou hmotnost v rozmezí od 88 kg do 43 kg (95% až 5% kvantil) ve srovnání s  $AUC_{ss}$  pro medián tělesné hmotnosti 61 kg. Při uvažování o extrémních tělesných hmotnostech < 43 kg a > 89 kg byl poměr variabilit metabolitu AZ5104 v rozmezí od 11,8 % do 9,6 % a pro metabolit AZ7550 v rozmezí od 12,8 % do 8,1 %. Na základě farmakokinetické populační analýzy byl sérový albumin identifikován jako významný přidružený faktor variability s očekávanou změnou  $AUC_{ss}$  osimertinibu < 30 % při koncentracích albuminu od 29 do 46 g/l (95% až 5% kvantil) ve srovnání s  $AUC_{ss}$  pro medián vstupní hodnoty albuminu 39 g/l. Změny expozice v důsledku rozdílů v tělesné hmotnosti nebo vstupní hodnoty albuminu se nepovažují za klinicky relevantní.

### Porucha funkce jater

Osimertinib je vylučován převážně játry, a tedy u pacientů s poruchou funkce jater lze očekávat zvýšenou expozici. Nebyla provedena farmakokinetická studie u subjektů s poruchou funkce jater. Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyl zjištěn žádný vztah mezi markery funkce jater (ALT, AST, bilirubin) a expozicí osimertinibu. Sérový albumin, marker jaterního poškození, měl vliv na farmakokinetiku osimertinibu. V provedených klinických studiích byli vyloučeni pacienti s AST nebo ALT > 2,5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN), nebo, pokud to bylo v důsledku malignity, > 5násobek ULN nebo s celkovým bilirubinem > 1,5násobek ULN. Na základě farmakokinetické analýzy u 134 pacientů s lehkou poruchou funkce jater, 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a 1216 pacientů s normální funkcí jater byla expozice osimertinibu podobná. Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

### Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena farmakokinetická studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě populační farmakokinetické analýzy u 593 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (Cl<sub>cr</sub> 60 až méně než 90 ml/min), 254 pacientů se středním poškozením funkce ledvin (Cl<sub>cr</sub> 30 až méně než 60 ml/min), 5 pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin (Cl<sub>cr</sub> 15 až méně než 30 ml/min) a 502 pacientů s normální funkcí ledvin (vyšší nebo rovna 90 ml/min) byla expozice osimertinibu podobná. Těžké poškození funkce ledvin může ovlivňovat eliminaci léčivých přípravků metabolizovaných v játrech. Pacienti s Cl<sub>cr</sub> menší než 15 ml/min nebyli zařazeni do klinických studií.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Hlavními nálezy, které byly pozorovány v průběhu studií toxicity po opakovaném podání u laboratorních potkanů a psů, byly atrofické, zánětlivé a/nebo degenerativní změny v epitelu rohovky (doprovázené průsvitností a základem rohovky u psů při očním vyšetření), gastrointestinálním traktu (včetně jazyka), na kůži a ženských a mužských reprodukčních orgánech se sekundárními změnami ve slezině. Tyto nálezy se objevily při plazmatických koncentracích menších, než jsou plazmatické koncentrace u pacientů po podání terapeutické dávky 80 mg. Tyto nálezy se objevily po 1 měsíci

podávání a jsou většinou reverzibilní v průběhu 1 měsíce po ukončení dávkování kromě částečné úpravy stavu u některých změn rohovky.

Osimertinib pronikal přes intaktní hematoencefalickou bariéru u opice makaka (i.v. podání), u laboratorních potkanů a u myší (perorální podání).

Neklinické údaje ukazují, že osimertinib a jeho metabolit (AZ5104) inhibují h-ERG kanál a nelze vyloučit prodloužení QTc intervalu.

#### Kancerogeneze a mutageneze

S osimertinibem nebyly provedeny studie na kancerogenitu. Osimertinib nevyvolává genetická poškození v testech *in vitro* a *in vivo*.

#### Reprodukční toxicita

Ve varlatech laboratorních potkanů a psů byly přítomny degenerativní změny po expozici osimertinibu  $\geq 1$  měsíc a došlo ke snížení samčí fertility u laboratorních potkanů po expozici osimertinibu po dobu 3 měsíců. Tyto změny byly pozorovány při klinicky relevantních plazmatických koncentracích. Patologické změny ve varlatech pozorované po 1 měsíci podávání byly u laboratorních potkanů reverzibilní, avšak nelze učinit konečné závěry o reverzibilitě u psů.

Na základě studií na zvířatech může být fertilita u žen osimertinibem ovlivněna. Ve studiích toxicity po opakovaném podání byl u laboratorních potkanů po  $\geq 1$  měsíci podávání osimertinibu pozorován zvýšený výskyt vymizení estrálního cyklu, degenerace žlutého tělíska ve vaječnicích a ztenčení epitelu dělohy a pochvy při klinicky relevantních plazmatických koncentracích. Nálezy pozorované ve vaječnicích po 1 měsíci podávání byly reverzibilní. Ve studii fertility u samic laboratorních potkanů nemělo podávání osimertinibu v dávce 20 mg/kg/den (přibližně stejná dávka jako doporučená denní klinická dávka 80 mg) žádný vliv na estrální cyklus nebo počet zabřeznutí, ale zapříčinilo časně úmrtí embryí. Tato zjištění jsou reverzibilní po vynechání dávky na dobu 1 měsíce.

V modifikované studii embryofetálního vývoje u laboratorních potkanů vyvolával osimertinib embryoletalitu, pokud byl podáván březím potkanům před implantací embrya. Tyto účinky byly pozorovány při samičí tolerovaném dávkování 20 mg/kg, kdy se předpokládá ekvivalentní expozice jako u člověka při doporučeném dávkování 80 mg denně (na základě celkové AUC). Při expozici dávčím 20 mg/kg a vyšším v průběhu organogeneze došlo ke snížení hmotnosti plodů, ale nebyly zaznamenány nežádoucí účinky na externí nebo viscerální morfologii plodu. Pokud byl osimertinib podáván březím samicím laboratorních potkanů v průběhu březosti a v průběhu časně fáze laktace, bylo možné demonstrovat expozici kojených mláďat osimertinibu a jeho metabolitům, sníženou schopnost přežívání a zhoršený růst mláďat (v dávkách 20 mg/kg a vyšších).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol  
Mikrokrytalická celulóza  
Částečně substituovaná hyprolóza  
Natrium-stearyl-fumarát

#### Potah tablety

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 3350  
Mastek  
Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)  
Černý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al perforované jednodávkové blistry. Krabičky 30 x 1 tableta (3 blistry).

Al/Al perforované jednodávkové blistry. Krabičky 28 x 1 tableta (4 blistry).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1086/001  
EU/1/16/1086/002  
EU/1/16/1086/003  
EU/1/16/1086/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. února 2016  
Datum posledního prodloužení registrace: 12. prosince 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lonza AG  
Walliser Werke  
Postfach  
CH-3930 Visp  
Švýcarsko

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-15185 Södertälje  
Švédsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TAGRISSO 40 mg potahované tablety  
osimertinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje osimertinibum 40 mg (jako osimertinibi mesilas).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 x 1 potahovaná tableta  
28 x 1 potahovaná tableta

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1086/001  
EU/1/16/1086/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tagrisso 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TAGRISSO 80 mg potahované tablety  
osimertinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje osimertinibum 80 mg (jako osimertinibi mesilas).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 x 1 potahovaná tableta  
28 x 1 potahovaná tableta

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1086/002  
EU/1/16/1086/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tagrisso 80 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**10 POTAHOVANÝCH TABLET V BLISTRU (PERFOROVANÉ)  
7 POTAHOVANÝCH TABLET V BLISTRU (PERFOROVANÉ)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TAGRISSO 40 mg tablety  
osimertinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**10 POTAHOVANÝCH TABLET V BLISTRU (PERFOROVANÉ)  
7 POTAHOVANÝCH TABLET V BLISTRU (PERFOROVANÉ)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TAGRISSO 80 mg tablety  
osimertinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **TAGRISSO 40 mg potahované tablety** **TAGRISSO 80 mg potahované tablety** osimertinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek TAGRISSO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TAGRISSO užívat
3. Jak se přípravek TAGRISSO užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TAGRISSO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek TAGRISSO a k čemu se používá**

Přípravek TAGRISSO obsahuje léčivou látku osimertinib, která patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory proteinkinázy. Přípravek TAGRISSO se používá k léčbě dospělých pacientů s nádorem plic nazývaným „nemalobuněčný karcinom plic“. Jestliže test prokázal, že nádor charakterizují určité změny (mutace) genu nazývaného „EGFR“ (receptor pro epidermální růstový faktor) a je rozšířen do dalších částí plic nebo jiných orgánů, nádor bude pravděpodobně odpovídat na léčbu přípravkem TAGRISSO a může Vám být předepsán:

- jako první léčivý přípravek k léčbě Vašeho nádoru nebo
- v určitých situacích, kdy jste již byl(a) léčen(a) pro nádorové onemocnění jinými inhibitory proteinkinázy.

#### **Jak přípravek TAGRISSO účinkuje**

TAGRISSO účinkuje tak, že blokuje EGFR a tak pomáhá zpomalit nebo zastavit růst plicního nádoru. Může též pomáhat zmenšit velikost nádoru.

- Pokud je u Vás léčivý přípravek TAGRISSO použit jako první inhibitor proteinkinázy, znamená to, že Váš nádor má přítomen defektní gen pro EGFR, např. „deleci exonu 19“ nebo „substituční mutaci exonu 21“.
- Pokud nádor progredoval při léčbě jinými inhibitory proteinkinázy, znamená to, že Váš nádor nese defektní gen nazývaný „T790M“. Díky tomuto defektu nemusí být jiné léčivé přípravky obsahující inhibitory proteinkináz dále účinné.

Pokud máte další otázky k působení tohoto léčivého přípravku nebo dotazy k tomu, proč byl tento léčivý přípravek předepsán Vám, zeptejte se svého lékaře.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TAGRISSO užívat**

### **Neužívejte přípravek TAGRISSO:**

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na osimertinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku TAGRISSO se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou pokud:

- jste měl(a) zánět plic (onemocnění nazývané „intersticiální plicní nemoc“)
- jste měl(a) problémy se srdcem – lékař může chtít, abyste byl(a) velmi pečlivě sledován(a)
- jste měl(a) problémy s očima.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jist(a)), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

### **Poradte se s lékařem ihned v průběhu užívání tohoto léčivého přípravku, jestliže:**

- se dostaví náhlé dýchací obtíže doprovázené kašlem nebo horečkou. Více informací viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4.

### **Děti a dospívající**

Přípravek TAGRISSO nebyl zkoumán u dětí a dospívajících. Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem nebo dospívajícím do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek TAGRISSO**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných léčivých přípravků a léčivých přípravků vydávaných bez lékařského předpisu. Přípravek TAGRISSO může ovlivňovat účinek jiných léčivých přípravků. Též některé jiné léčivé přípravky mohou ovlivňovat účinnost přípravku TAGRISSO.

### **Informujte lékaře předtím, než začnete užívat přípravek TAGRISSO, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:**

Následující přípravky mohou snižovat účinnost přípravku TAGRISSO:

- Fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital – k léčbě křečí nebo záchvatů.
- Rifabutin nebo rifampicin – k léčbě tuberkulózy (TBC).
- Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek k léčbě deprese.

Přípravek TAGRISSO může ovlivnit účinnost následujících léčivých přípravků a/nebo nežádoucí účinky těchto přípravků:

- Warfarin – k léčbě krevních sraženin.
- Fenytoin a S-mefenytoin – k léčbě křečí nebo záchvatů.
- Alfentanyl, fentanyl a další léky proti bolesti používané v průběhu operací.
- Rosuvastatin – ke snižování hladiny cholesterolu v krvi.
- Perorální antikoncepce – k prevenci otěhotnění.
- Bosentan – k léčbě vysokého krevního tlaku v plicích.
- Efavirenz a etravirin – k léčbě HIV infekcí/AIDS.
- Modafinil – k léčbě poruch spánku.

**Pokud užíváte některý léčivý přípravek uvedený výše, informujte o tom svého lékaře dříve, než začnete užívat přípravek TAGRISSO.** Lékař pro Vás navrhne nejlepší léčebnou možnost.

#### **Těhotenství - informace pro ženy**

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud otěhotníte v průběhu léčby, informujte o tom ihned svého lékaře. Lékař rozhodne spolu s Vámi, zda budete pokračovat v léčbě přípravkem TAGRISSO.
- V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem byste neměla otěhotnět. Pokud můžete otěhotnět, musíte používat účinnou metodu antikoncepce. Viz níže „Antikoncepce – informace pro ženy a muže“.
- Pokud plánujete otěhotnět po ukončení léčby tímto přípravkem, poraďte se se svým lékařem. Je to kvůli tomu, že některé léčivé látky mohou zůstat ve Vašem těle, (viz rady o antikoncepci níže).

#### **Těhotenství - informace pro muže**

- Pokud Vaše partnerka otěhotní v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem, informujte o tom ihned lékaře.

#### **Antikoncepce - informace pro ženy a muže**

V průběhu léčby musíte používat účinnou metodu antikoncepce.

- Přípravek TAGRISSO může ovlivňovat, jak spolehlivá je perorální hormonální antikoncepce. Poraďte se s lékařem o nejvhodnější metodě antikoncepce.
- Přípravek TAGRISSO se může dostávat do lidského spermatu. Z tohoto důvodu je důležité, aby též muži používali účinnou antikoncepci.

Po ukončení léčby přípravkem TAGRISSO musíte dodržovat následující:

- **Ženy** – používat antikoncepci ještě 2 měsíce po ukončení léčby.
- **Muži** - používat antikoncepci ještě 4 měsíce po ukončení léčby.

#### **Kojení**

V průběhu léčby tímto přípravkem nekojte. Není známo, zda existuje nějaké riziko pro Vaše kojené dítě.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek TAGRISSO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na Vaše schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

#### **Informace o dalších složkách tohoto léčivého přípravku**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 40 mg nebo 80 mg tabletě, to znamená, že je v podstatě “bez obsahu sodíku”.

### **3. Jak se přípravek TAGRISSO užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### **Kolik přípravku užívat**

- Doporučená dávka přípravku je jedna 80mg tableta denně.
- Pokud je třeba, lékař může dávku snížit Vaši dávku na jednu 40mg tabletu denně.

#### **Jak přípravek užívat**

- Přípravek TAGRISSO se užívá ústy. Tabletou spolkněte celou a zapijte ji vodou. Tabletou nedrťte, nedělte ani nekousejte.
- Přípravek TAGRISSO užívejte každý den ve stejnou denní dobu.

- Tento přípravek můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud máte potíže s polykáním tablety, můžete ji nechat rozptýlit ve vodě:

- Tabletu dejte do sklenice.
- Přilijte 50 ml vody prosté oxidu uhličitého (nesycená voda) – nepoužívejte jiné tekutiny.
- Míchejte, dokud se tableta nerozpadne na velmi malé částičky – tableta se zcela nerozpustí.
- Tekutinu ihned vypijte.
- Dobře vypláchněte sklenku dalšími 50 ml vody a vypijte, abyste užil(a) veškerou léčivou látku.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku TAGRISSO, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) více než normální dávku, kontaktujte ihned lékaře nebo nejbližší nemocnici.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek TAGRISSO**

Pokud jste zapomněl(a) užít jednu dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud zbývá méně než 12 hodin do další pravidelné dávky, vynechte zapomenutou dávku. Další dávku užijte normálně v pravidelnou dobu.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek TAGRISSO**

Nepřestávejte užívat tento léčivý přípravek – poraďte se nejdříve s lékařem. Je důležité, abyste užival(a) tento léčivý přípravek každý den a tak dlouho, jak Vám předepsal lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Závažné nežádoucí účinky**

Pokud si všimnete následujících závažných nežádoucích účinků, informujte ihned svého lékaře:

- Náhlé dýchací obtíže doprovázené kašlem nebo horečkou – mohou to být první známky zánětu plic (stav označovaný jako „intersticiální plicní nemoc“). Většina těchto případů je léčitelná, ale některé případy vedly k úmrtí. Pokud se u Vás tento nežádoucí účinek objeví, lékař Vás může požádat, abyste ukončil(a) léčbu přípravkem TAGRISSO. Tento nežádoucí účinek je častý: může se objevit až u 1 z 10 lidí.
- Objeví se slzení, citlivost očí na světlo, bolest očí, zarudnutí očí nebo změny vidění. Tento nežádoucí účinek patří mezi méně časté: může postihnout až 1 ze 100 lidí.

Pokud si všimnete nežádoucího účinku uvedeného výše, informujte ihned lékaře.

### **Další nežádoucí účinky**

**Velmi časté** (mohou se objevit u více než 1 z 10 lidí)

- Průjem – v průběhu léčby se může objevit a zase odeznít. Informujte lékaře, pokud průjem nepřestává nebo se zhoršuje.
- Problémy s kůží a s nehty – projevy mohou zahrnovat svědění, suchou kůži, vyrážku, zčervenání okolo nehtů na prstech. Problémy jsou častější na místech vystavených slunci. Pravidelné používání hydratačních látek na kůži a nehty může stav zlepšit. Informujte lékaře, pokud se problémy s kůží nebo nehty zhoršují.
- Zánět dutiny ústní (stomatitida) – zánět sliznice dutiny ústní
- Snížení počtu některých bílých krvinek (leukocyty, lymfocyty nebo neutrofilů) v krvi.
- Snížení počtu krevních destiček v krvi.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek TAGRISSO uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je poškozený nebo otevřený.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek TAGRISSO obsahuje

- Léčivou látkou je osimertinibum (jako osimertinibi mesilas). Jedna 40mg potahovaná tableta obsahuje osimertinibum 40 mg. Jedna 80mg potahovaná tableta obsahuje osimertinibum 80 mg. Dalšími složkami jsou mannitol, mikrokrystalická celulóza, částečně substituovaná hyprolosa, natrium-stearyl-fumarát, polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, černý oxid železitý (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek TAGRISSO“).

### Jak přípravek TAGRISSO vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek TAGRISSO 40 mg se dodává jako béžové potahované kulaté bikonvexní tablety označené „AZ“ a „40“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek TAGRISSO 80 mg se dodává jako béžové potahované oválné bikonvexní tablety označené „AZ a „80“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek TAGRISSO se dodává v blistrech obsahujících 30 x 1 potahovanou tabletu, v krabičkách obsahujících 3 blistry po 10 tabletách.

Přípravek TAGRISSO se dodává v blistrech obsahujících 28 x 1 potahovanou tabletu, v krabičkách obsahujících 4 blistry po 7 tabletách.

### Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### Výrobce

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje



Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)

DAC

Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

**PŘÍLOHA IV**

**ZÁVĚRY ŽÁDOSTI O JEDNOLETOU OCHRANU UVÁDĚNÍ PŘÍPRAVKU NA TRH  
PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

## **Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:**

- **Jednoletá ochrana uvádění přípravku na trh**

Výbor CHMP přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci s ohledem na čl. 14 odst. 11 nařízení (ES) č. 726/2004 a dospěl k závěru, že nová léčebná indikace přináší významný klinický prospěch ve srovnání se stávajícími terapiemi, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.