

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAGRISSE 40 mg филмирани таблетки

TAGRISSE 80 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

TAGRISSE 40 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 40 mg озимертиниб (osimertinib) (като мезилат).

TAGRISSE 80 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 80 mg озимертиниб (osimertinib) (като мезилат).

Помощно вещество с известно действие

TAGRISSE 40 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 0,3 mg натрий.

TAGRISSE 80 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 0,6 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

TAGRISSE 40 mg таблетки

Бежова, 9 mm, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с вдлъбнато релефно означение "AZ" и "40" от едната страна и гладка от другата страна.

TAGRISSE 80 mg таблетки

Бежова, 7,25 x 14,5 mm, овална, двойноизпъкнала таблетка, с вдлъбнато релефно означение "AZ" и "80" от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

TAGRISSE като монотерапия е показан за:

- адювантно лечение след пълна туморна резекция при възрастни пациенти с недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) стадий IB-IIIА, чиито тумори имат делеции в екзон 19 или субституиращи мутации в екзон 21 (L858R) на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) (вж. точка 5.1).

- първа линия на лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД с активиращи мутации в EGFR.
- лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД, положителен за мутация T790M в EGFR.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с TAGRISSO трябва да се започва от лекар с опит в приложението на противоракови терапии.

Когато се предвижда употребата на TAGRISSO, е необходимо да се определи EGFR мутационния статус (в туморни проби при адювантно лечение и туморни или плазмени проби при локално авансирал или метастатични тумори), като се използва валидиран тест метод (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната доза е 80 mg озимертиниб еднократно дневно.

При адювантна терапия пациентите трябва да получават лечение до рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Продължителност на лечение над 3 години не е проучвана.

Пациенти с локално авансирал или метастазирал рак на белите дробове трябва да получават лечение до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

Ако се пропусне доза на TAGRISSO, дозата трябва да се компенсира, освен ако до следващия прием остават по-малко от 12 часа.

TAGRISSO може да се приема със или без храна по едно и също време всеки ден.

Корекции на дозата

Въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост, може да се наложи прекъсване на приложението и/или понижаване на дозата. Ако е необходимо понижаване на дозата, тогава тя трябва да се понижи до 40 mg, приемани веднъж дневно.

Указанията за понижаване на дозата при прояви на нежелани реакции, свързани с токсичност, са дадени в Таблица 1.

Таблица 1. Препоръчителни изменения на дозата на TAGRISSO

Таргетен орган	Нежелана реакция ^a	Изменение на дозата
Бял дроб ^b	Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит	Преустановете TAGRISSO (вж. точка 4.4).
Сърце ^b	QTc интервалът е по-голям от 500 msec на най-малко 2 отделни ЕКГ.	Прекъснете приема на TAGRISSO, докато QTc интервалът стане под 481 msec или до възстановяване до изходно ниво. Ако изходният QTc е по-голям или равен на 481 msec, подновете лечението с редуцирана доза (40 mg).

	Удължаване на QTc интервала с признаци/симптоми на сериозна аритмия.	Трайно преустановете TAGRISSO.
<i>Кожа^б</i>	Синдром на Stevens-Johnson (SJS)	Трайно преустановете TAGRISSO
<i>Кръв и лимфна система^б</i>	Апластична анемия	Трайно преустановете TAGRISSO
<i>Други</i>	Нежелана реакция степен 3 или по-висока.	Прекъснете TAGRISSO за период до 3 седмици.
	Ако нежеланата реакция степен 3 или по-висока се подобри до степен 0-2 след спиране на TAGRISSO до 3 седмици.	TAGRISSO може да се поднови със същата доза (80 mg) или с по-ниска доза (40 mg).
	Ако нежелана реакция степен 3 или по-висока не се подобри до степен 0-2 след спиране на приема до 3 седмици.	Трайно преустановете TAGRISSO.

^а Бележка: Интензитетът на клиничните нежелани събития е степенуван според Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) версия 4.0.

^б Вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба за повече подробности.
ЕКГ: Електрокардиограми; QTc: QT интервал, коригиран спрямо сърдечната честота

Специални популации

Не е необходима корекция на дозата в зависимост от възрастта на пациента, телесното тегло, пола, етническата принадлежност и статуса на тютюнопушене (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на данни от клинични проучвания, не са необходими корекции на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child Pugh A) или умерена степен на чернодробно увреждане (Child Pugh B). Също така, въз основа на данни от популационен фармакокинетичен анализ, не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин \leq горна граница на нормата (ГН) и аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ГН или общ билирубин $>$ 1,0 до 1,5 x ГН и всяка стойност на AST) или умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин между 1,5 до 3 пъти над ГН и всяка стойност на AST). Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт не са установени при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Употребата при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не се препоръчва до получаването на допълнителни данни (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Въз основа на клинични проучвания и популационния ФК анализ не са необходими корекции на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт не са установени при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност [креатининов клирънс (CLcr) под 15 ml/min, изчислен чрез уравнението на Cockcroft и Gault] или на диализа. Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на TAGRISSO при деца или юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение. Таблетката трябва да се погълне цяла с вода и не трябва да се разтрошава, разделя или дъвче.

Ако пациентът не може да преглътне таблетката, тя може първо да се разтвори в 50 ml негазирана вода. Без да се разчупва, трябва да се пусне във водата, да се разбърква докато се разтвори и да се изпие незабавно. Трябва да се добави още половин чаша вода, за да е сигурно, че няма остатъци, и след това незабавно да се изпие. Не трябва да се добавят други течности.

Ако е необходимо приложение чрез назогастрална сонда, трябва да се спазва процеса, описан по-горе, но да се използват обеми от 15 ml за първоначално разтваряне и 15 ml за отмиване на остатъците. Получените 30 ml течност трябва да се прилагат според указанията на производителя на назогастралната сонда с подходящи промивки с вода. Диспергираната таблетка и остатъците трябва да се прилагат до 30 минути от слагането на таблетките във водата.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Жълт кантарион не трябва да се използва заедно с TAGRISSO (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оценка на EGFR мутационен статус

Когато се обмисля употребата на TAGRISSO като адювантно лечение след пълна туморна резекция при пациенти с НДРБД, важно е положителният статус на EGFR мутации (делеции в екзон 19 (Ex19del) или субституиращи мутации в екзон 21 (L858R)) да потвърждава, че те са подходящи за лечение. Трябва да се извърши валидиран тест в клинична лаборатория, като се използва ДНК от туморна тъкан от биопсия или хирургична проба.

Когато се предвижда употребата на TAGRISSO за лечение на локално авансирал или метастатичен НДРБД, важно е да се установи EGFR положителен мутационен статус. Трябва да се извърши валидиран тест, като се използва или туморна ДНК, получена от тъканна проба, или циркулираща туморна ДНК (ctDNA), получена от плазмена проба.

Положителният EGFR-мутационен статус (активиращи мутации в EGFR при първа линия на лечение или T790M мутация след прогресия по време на или след терапия с EGFR ТКИ), определен с тест на основата на тъканна или плазмена проба, показва пригодността за лечение с TAGRISSO. Ако се използва тест с ctDNA, получена от плазма и резултатът е отрицателен, се препоръчва да се оцени и туморна тъкан, когато е възможно, поради потенциала за фалшиво-отрицателни резултати с тест на основата на плазма.

Трябва да се използват само надеждни и чувствителни тестове с доказана полза за определяне на EGFR-мутационния статус.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

Тежка, животозастрашаваща или летална ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции (напр. пневмонит) са наблюдавани при пациенти, лекувани с TAGRISSO в клиничните изпитвания. Повечето случаи са се подобрили или отзвучали след прекъсване на лечението. Пациенти с минала анамнеза за ИББ, лекарствено-индуцирана ИББ, радиационен пневмонит, който изисква лечение със стероиди, или с данни за клинично активна ИББ са били изключени от клиничните изпитвания (вж. точка 4.8).

ИББ или ИББ-подобни нежелани реакции се съобщават при 3,7% от 1 479 пациенти, които са получавали TAGRISSO в клинични изпитвания ADAURA, FLAURA и AURA. Съобщават се пет летални случаи при локално авансирани или метастазирани тумори. Не се съобщават летални случаи при адювантно лечение. Честотата на ИББ е 10,9% при пациентите с японски произход, 1,6% при пациентите с азиатски произход и 2,5% при пациенти от неазиатски произход (вж. точка 4.8).

Трябва да се извърши внимателна оценка на всички пациенти с остро начало и/или необяснимо влошаване на белодробните симптоми (диспнея, кашлица, повишена температура), за да се изключи ИББ. Лечението с този лекарствен продукт трябва да се прекъсне, докато се изследват тези симптоми. Ако се диагностицира ИББ, TAGRISSO трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение според нуждите. Възобновяване на лечението с TAGRISSO трябва да се обмисли само след внимателно разглеждане на ползите и риска за отделния пациент.

Синдром на Stevens-Johnson (SJS)

Случаи на SJS се съобщават рядко във връзка с лечението с TAGRISSO. Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на SJS. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи SJS, TAGRISSO трябва да се прекъсне или незабавно да се преустанови.

Удължаване на QTc интервал

Удължаване на QTc интервал се наблюдава при пациенти, лекувани с TAGRISSO. Удължаването на QTc интервала може да доведе до повишен риск от камерни тахикардии (напр. *torsade de pointes*) или внезапна смърт. В ADAURA, FLAURA или AURA не се съобщават случаи на аритмия (вж. точка 4.8). Пациенти с клинично значими ритъмни и проводни нарушения, установени чрез електрокардиограма (ЕКГ) в покой (напр. QTc интервал над 470 msec), са били изключени от проучванията (вж. точка 4.8).

Когато е възможно трябва да се избягва употребата на озимертиниб при пациенти със синдром на вроден удължен QT интервал. Трябва да се има предвид периодично проследяване чрез електрокардиограми (ЕКГ) и на електролитите при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, електролитни отклонения, или болни, които приемат лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QTc интервала. Приложението трябва да се спре при пациенти, които развият QTc интервал над 500 msec на най-малко 2 отделни ЕКГ, докато QTc интервалът стане под 481 msec или не се възстанови до изходното ниво; ако QTc интервалът е по-голям от или равен на 481 msec, тогава подновете TAGRISSO в редуцирана доза, както е описано в Таблица 1. Озимертиниб трябва трайно да се преустанови при пациенти, които получават удължаване на QTc интервала в комбинация с някои от следните състояния: *torsade de pointes*, полиморфна камерна тахикардия, признаци/симптоми на сериозна аритмия.

Промени в сърдечния контрактилитет

В клиничните проучвания, левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) се понижава с 10 или повече процентни пункта, а понижение до под 50% настъпва при 3,2% (40/1 233) от пациентите, лекувани с TAGRISSO, които имат изходна оценка и най-малко една оценка на ЛКФИ от проследяването. При пациенти със сърдечни рискови фактори и при болни със състояния, които повлияват ЛКФИ, трябва да се помисли за проследяване на сърдечната дейност, включително оценка на ЛКФИ на изходно ниво и по време на лечение. При пациентите, които развият съответните сърдечни признаци/симптоми по време на лечение, трябва да се помисли за проследяване на сърдечната дейност, включително оценка на ЛКФИ. В едно адювантно плацебо-контролирано клинично проучвания (ADAURA) 1,6% (5/312) от пациентите, лекувани с TAGRISSO, и 1,5% (5/331) от пациентите, лекувани с плацебо, получават намаление на ЛКФИ по-голямо или равно на 10 процентни точки и понижение под 50%.

Кератит

Кератит се съобщава при 0,7% (n=10) от 1 479 пациенти, лекувани с TAGRISSO в проучванията ADAURA, FLAURA и AURA. Пациентите, които имат признаци и симптоми, характерни за кератит, като остро или влошаващо се: възпаление на очите, сълзотечение, чувствителност към светлина, замъглено зрение, болка в очите и/или зачервяване на очите, трябва незабавно да се изпратят за консултация от офталмолог (вж. точка 4.2, Таблица 1).

Апластична анемия

Съобщавани са редки случаи на апластична анемия, включително летални събития, във връзка с лечението с озимертиниб. Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за признаци и симптоми на апластична анемия, включително, но не само, продължителна треска, образуване на синини, кървене, бледност, инфекция и умора. Ако се развият признаци и симптоми, предполагащи апластична анемия, трябва да се обмисли внимателно наблюдението на пациента и прекъсване на лечението или спиране на озимертиниб. Озимертиниб трябва да се преустанови при пациенти с потвърдена апластична анемия (вж. точка 4.2).

Възраст и телесно тегло

Пациенти в старческа възраст (>65 години) или пациенти с ниско телесно тегло (<50 kg) може да са с повишен риск за развитие на нежелани събития степен 3 или по-висока. Необходимо е повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Силните индуктори на CYP3A4 може да намалят експозицията на озимертиниб. Озимертиниб може да повиши експозицията на субстрати на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) и P-гликопротеина (P-gp).

Активни вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на озимертиниб

Проучвания *in vitro* показват, че фаза I на метаболизма на озимертиниб се осъществява предимно чрез CYP3A4 и CYP3A5. В клинично фармакокинетично изпитване при пациенти, едновременното приложение с 200 mg итраконазол два пъти дневно (силен инхибитор на CYP3A4), не оказва клинично значим ефект върху експозицията на озимертиниб (площта под кривата (AUC) се увеличава с 24% и C_{max} се понижава с 20%). Следователно, е малко вероятно инхибиторите на CYP3A4 да повлияят експозицията на озимертиниб. Не са идентифицирани други катализиращи ензими.

Активни вещества, които могат да понижат плазмените концентрации на озимертиниб

В клинично фармакокинетично изпитване при пациенти, AUC на озимертиниб в стационарно състояние се понижава със 78%, когато се прилага едновременно с рифампицин (600 mg дневно в продължение на 21 дни). Аналогично, експозицията на метаболита AZ5104 се понижава с 82% за AUC и 78% за C_{max} . Препоръчва се да се избягва едновременната употреба на силни индуктори на CYP3A (напр. фенитоин, рифампицин, карбамазепин) с TAGRISSO. Умерени CYP3A индуктори (например, бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил) също могат да понижат експозицията на озимертиниб и трябва да се прилагат с повишено внимание, или да се избягват, когато е възможно. Няма налични клинични данни, за да се препоръча корекция на дозата на TAGRISSO. Едновременната употреба с жълт кантарион е противопоказана (вж. точка 4.3).

Ефект на активни вещества, които понижават стомашната киселинност, върху озимертиниб

В клинично фармакокинетично проучване, едновременният прием на омепразол не води до клинично значими промени в експозициите на озимертиниб. Вещества, модифициращи стомашното рН, могат да бъдат използвани едновременно с TAGRISSO без никакви ограничения.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да бъдат променени от TAGRISSO

Въз основа на проучвания *in vitro*, озимертиниб е конкурентен инхибитор на транспортерите на BCRP.

В клинично ФК проучване, едновременното приложение на TAGRISSO с розувастатин (чувствителен субстрат на BCRP) повишава AUC и C_{max} на розувастатин, съответно с 35% и 72%. Пациентите, приемащи едновременно лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, чието разпределение зависи от BCRP, трябва да се проследяват внимателно за признаци на променена поносимост към съпътстващите лекарства в резултат на повишената експозиция, докато получават TAGRISSO (вж. точка 5.2).

В клинично ФК проучване, едновременното приложение на TAGRISSO със симвастатин (чувствителен субстрат на CYP3A4) понижава AUC и C_{max} на симвастатин съответно с 9% и

23%. Тези промени са малки и вероятно не са от клинично значение. Клинични ФК взаимодействия със субстрати на CYP3A4 са малко вероятни. Не може да се изключи риск от понижена експозиция на хормонални контрацептиви.

В едно клинично проучване за взаимодействие на прегнан-Х-рецептора, едновременното приложение на TAGRISSO с фексофенадин (P-гр субстрат) повишава AUC и C_{max} на фексофенадин с 56% (90% CI 35, 79) и 76% (90% CI 49, 108) след единична доза и в стационарно състояние съответно с 27% (90% CI 11, 46) и 25% (90% CI 6, 48). Пациентите, приемащи съпътстващи лекарства с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин, дабигатран, алискирен), чието разпределение зависи от P-гр, трябва да се проследяват внимателно за признаци на променена поносимост в резултат на повишена експозиция на съпътстващите лекарства, докато получават TAGRISSO (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато получават TAGRISSO. Пациентите трябва да бъдат съветвани да употребяват ефективна контрацепция в продължение на следните периоди след завършване на лечението с този лекарствен продукт: най-малко 2 месеца за жените и 4 месеца за мъжете. Не може да се изключи риск от понижена експозиция на хормонални контрацептиви.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на озимертиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (ембриолеталност, намален фетален растеж и неонатална смърт, вж. точка 5.3). Въз основа на механизма на действие и предклиничните данни, озимертиниб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. TAGRISSO не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с озимертиниб.

Кърмене

Не е известно дали озимертиниб/неговите метаболити се екскретират в кърмата. Няма достатъчно информация относно екскрецията на озимертиниб/негови метаболити в млякото при животни. Озимертиниб и неговите метаболити, обаче, се установяват в кърмените малки и се наблюдава забавен растеж и намаляване на преживяемостта на малките (вж. точка 5.3). Рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечение с TAGRISSO.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на TAGRISSO върху фертилитета при човека. Резултати от проучвания при животни показват, че озимертиниб оказва ефект върху репродуктивните органи при мъжките и женските животни и би могъл да намали фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TAGRISSO не повлиява или повлиява пренебрежимо малко способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Проучвания при пациенти с НДРБД, положителни за EGFR мутация

Описаните по-долу данни отразяват експозиция на TAGRISSO при 1 479 пациенти с недребноклетъчен рак на белите дробове, положителни за EGFR мутация. Тези пациенти са получавали TAGRISSO в доза 80 mg дневно в три рандомизирани проучвания фаза 3 (ADAURA, адювантно; FLAURA, първа линия и AURA3 - само втора линия), две проучвания с едно рамо (AURAex и AURA2 - втора или последваща линия терапия) и едно проучване фаза 1 (AURA1, първа линия или последваща линия терапия) (вж. точка 5.1). Тежестта на повечето нежелани реакции е степен 1 или 2. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са диария (47%), обрив (45%), паронихия (33%), сухота на кожата (32%) и стоматит (24%). Нежеланите реакции степен 3 и степен 4 в проучванията са съответно 10% и 0,1%. При пациенти, лекувани с TAGRISSO 80 mg веднъж дневно, понижаване на дозата поради нежелани реакции е настъпило при 3,4% от пациентите. Преустановяване поради нежелани реакции е настъпило при 4,8%.

Пациенти с анамнеза за ИББ, лекарствено-индуцирана ИББ, радиационен пневмонит, който се нуждае от лечение със стероиди, или с някакви данни за клинично активна ИББ, са изключвани от клиничните проучвания. Пациенти с клинично значими нарушения на ритъма и проводимостта, измерени чрез електрокардиограма в покой (ЕКГ) (напр. QTc интервал над 470 msec), са изключвани от тези проучвания. Пациентите са оценявани за ЛКФИ при скринирането и през 12 седмици след това.

Табличен списък на нежеланите реакции

Категориите на честота на нежеланите реакции в Таблица 2 са определяни, където е възможно, въз основа на честотата на съобщенията за сравними нежелани събития в сборната база данни от 1 479 положителни за EGFR мутация пациенти с НДРБД, които са получавали TAGRISSO в доза 80 mg дневно в проучванията ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 и AURA1.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас (СОК) по MedDRA. Във всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като най-честите реакции са първи. В рамките на всяка категория по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Освен това, съответната категория по честота на всяка нежелана реакция се основава на конвенцията на CIOMS III и се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции, съобщени в проучванията ADAURA, FLAURA и AURA^a

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Описание по CIOMS/обща честота (СТСАЕ всички степени) ^b	Честота на СТСАЕ степен 3 или по-висока ^b
Нарушения на кръвната и лимфната система	Апластична анемия	Редки (0,07%)	0,07%
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Много чести (19%)	1,1%
Нарушения на очите	Кератит ^b	Нечести (0,7%)	0,1%
Нарушения на сърцето	Сърдечна недостатъчност	Нечести (0,3%)	0,1%
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Чести (5%)	0
	Интерстициална белодробна болест ^f	Чести (3,7%) ^d	1,1%
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести (47%)	1,4%
	Стоматит ^e	Много чести (24%)	0,5%
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ^ж	Много чести (45%)	0,7%
	Паронихия ^з	Много чести (33%)	0,4%
	Сухота на кожата ^и	Много чести (32%)	0,1%
	Пруритус ^к	Много чести (17%)	0,1%
	Алопеция	Чести (4,6%)	0
	Уртикария	Чести (1,9%)	0,1%
	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия	Чести (1,7%)	0
	Еритема мултиформе ^l	Нечести (0,3%)	0
	Кожен васкулит ^m	Нечести (0,3%)	0
	Синдром на Stevens-Johnson ^h	Редки (0,02%)	

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Описание по CIOMS/обща честота (СТСАЕ всички степени) ^б	Честота на СТСАЕ степен 3 или по-висока ^б
Изследвания	Удължаване на QTc интервала ^о	Нечести (0,8%)	
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Чести (1,6%)	0,3%
	Намалена фракция на изтласкване на лявата камера ^{п,р}	Чести (3,2%)	
(Находки въз основа на резултати от изследвания, представени като промяна в степен по СТСАЕ)	Понижен брой левкоцити ^п	Много чести (65%)	1,2%
	Понижен брой лимфоцити ^п	Много чести (62%)	6%
	Понижен брой тромбоцити ^п	Много чести (53%)	1,2%
	Понижен брой неутрофили ^п	Много чести (33%)	3,2%
	Повишен креатинин в кръвта ^п	Чести (9%)	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миозит	Редки (0,07%)	

^а Данните са сборни от проучванията ADAURA, FLAURA и AURA, (AURA3, AURAex, AURA2 и AURA1); обобщени са само събития за пациенти, получили най-малко една доза TAGRISSO като лечение след рандомизиране.

^б Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт, версия 4.0.

^в Включва дефект на епитела на роговицата, ерозия на роговицата, кератит, точковиден кератит.

^г Включва интерстициална белодробна болест и пневмонит.

^д Съобщават се 5 събития СТСАЕ степен 5 (летални).

^е Включва язви в устата, стоматит.

^ж Включва акне, дерматит, акнеiformен дерматит, лекарствен обрив, еритем, фоликулит, пустула, обрив, еритематозен обрив, фоликуларен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, пустулозен обрив, сърбящ обрив, везикуларен обрив, кожна ерозия.

^з Включва нарушения на нокътното ложе, инфекция на нокътното ложе, възпаление на нокътното ложе, промяна в цвета на ноктите, нарушение на ноктите, дистрофия на ноктите, инфекция на ноктите, пигментация на ноктите, образуване на ивици по ноктите, токсичност на ноктите, онихалгия, онихоклазия, онихолиза, онихомадеза, онихомалация, паронихия.

^и Включва сухота на кожата, екзема, кожни фисури, ксеродерма, ксероза .

^к Включва сърбеж на клепачите, сърбеж, генерализиран сърбеж.

^л Пет от 1 479 пациенти в проучванията ADAURA, AURA и FLAURA съобщават за еритема мултиформе. Получени са също постмаркетингови съобщения за еритема мултиформе, включително 7 съобщения от постмаркетингово проучване за наблюдение (N=3 578).

^м Оценена честота. Горната граница на 95% CI за оценката на пункта е 3/1 142 (0,3%).

^н Едно събитие е съобщено в постмаркетингово проучване, а честотата е получена от проучванията ADAURA, FLAURA и AURA и от постмаркетинговото проучване (N=5 057).

^о Представява честотата на пациентите, които имат удължение на QTcF >500 msec.

^н Представява честотата на лабораторните находки, които не са съобщени като нежелани събития.

^р Представява понижения, по-големи или равни на 10 процентни пункта и спад до по-малко от 50%.

Описание на избрани нежелани реакции

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

В проучванията ADAURA, FLAURA и AURA, честотата на ИББ е 11% при пациентите от японски произход, 1,6% при пациентите от неазиатски произход и 2,5% при пациентите от неазиатски произход. Медианата на времето до началото на ИББ или ИББ-подобните нежелани реакции е 84 дни (вж. точка 4.4).

Удължаване на QTc интервала

От 1 479 пациенти, лекувани с TAGRISSO 80 mg в проучванията ADAURA, FLAURA и AURA, при 0,8% от пациентите (n=12) е открит QTc по-голям от 500 msec, а 3,1% от пациентите (n=46) са имали удължаване на QTc интервала спрямо изходното ниво повече от 60 msec. Един фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ с TAGRISSO прогнозира зависимо от концентрацията увеличаване на удължаването на QTc интервала. В проучванията ADAURA, FLAURA и AURA не са съобщени случаи на аритмия, свързана с QTc (вж. точки 4.4 и 5.1).

Стомашно-чревни ефекти

В проучванията ADAURA, FLAURA и AURA, диария се съобщава при 47% от пациентите, от които 38% са били събития от степен 1, 7,9% - от степен 2 и 1,4% - от степен 3; не са съобщавани събития от степен 4 или 5. Наложила се е редукция на дозата при 0,3% от пациентите и прекъсване на приложението при 2%. Четири събития (0,3%) са довели до преустановяване на лечението. В ADAURA, FLAURA и AURA3 медианата на времето до началото е 22 дни, 19 дни и 22 дни, а средната продължителност на събитията от степен 2 е съответно 11 дни, 19 дни и 6 дни.

Хематологични събития

Наблюдавани са ранни редукции в медианните лабораторни стойности на левкоцитите, лимфоцитите, неутрофилите и тромбоцитите при пациенти лекувани с TAGRISSO, които се стабилизират с времето, след което остават над долната граница на стойностите в норма. Докладвани са нежелани събития като левкопения, лимфопения, неутропения и тромбоцитопения, повечето от които са леки или умерени по тежест и не са довели до прекъсвания на дозирането. Съобщавани са редки случаи на апластична анемия, включително летални събития, във връзка с лечението с озимертиниб. Озимертиниб трябва да се преустанови при пациенти с потвърдена апластична анемия (вж. точка 4.2 и 4.4).

Старческа възраст

В ADAURA, FLAURA и AURA3 (N=1 479), 43% от пациентите са на възраст 65 години и по-възрастни, и 12% са на възраст 75 години и по-възрастни. В сравнение с по-младите пациенти (<65), повече пациенти на ≥65 години съобщават нежелани реакции, довели до изменения на дозата на проучването (прекъсване или редукция) (16% спрямо 9%). Видът на съобщените нежелани събития е подобен независимо от възрастта. По-възрастните пациенти съобщават повече нежелани реакции степен 3 или по-висока степен, в сравнение с по-младите пациенти (13% спрямо 8%). Не са наблюдавани големи разлики в ефикасността между тези лица и по-младите лица. Подобен профил на резултатите по отношение на безопасността и ефикасността е наблюдаван в анализа на проучвания фаза 2 AURA.

Ниско телесно тегло

Пациенти с ниско телесно тегло (<50 kg), получаващи TAGRISSO 80 mg, съобщават нежелани събития степен ≥ 3 с по-висока честота (46% спрямо 31%) и удължаване на QTc интервала (12% спрямо 5%) в сравнение с пациенти с по-високо телесно тегло (≥ 50 kg).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

В клиничните проучвания на TAGRISSO ограничен брой пациенти са лекувани с дневни дози до 240 mg без дозолимитираща токсичност. В тези проучвания пациентите, които са лекувани с TAGRISSO с дневни дози от 160 mg и 240 mg, са получили повишение на честотата и тежестта на редица типични, индуцирани от EGFR ТКИ НС (предимно диария и кожен обрив), в сравнение с дозата от 80 mg. Има ограничен опит със случайно предозиране при хора. Всички случаи представляват отделни инциденти с пациенти, приели допълнителна дневна доза TAGRISSO по погрешка, без никакви, произтичащи от това, клинични последици.

Няма специфично лечение в случай на предозиране на TAGRISSO. В случай на подозирано предозиране, приложението на TAGRISSO трябва да се спре и да се започне симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата; АТС код: L01EB04.

Механизъм на действие

Озимертиниб е инхибитор на тирозин киназата (ТКИ). Той е необратим инхибитор на рецепторите на EGFRs, носещи сенсibiliзираци мутации (EGFRm) и мутация Т790М на резистентност към ТКИ.

Фармакодинамични ефекти

Проучвания *in vitro* показват, че озимертиниб притежава изразена мощност и инхибиторна активност към EGFR във всички клинично значими EGFR сенсibiliзиращи мутации и T790M мутации при НДРБД клетъчни линии (видими IC₅₀ от 6 nM до 54 nM срещу фосфо-EGFR). Това води до инхибиране на клетъчния растеж, като показва значимо по-малка активност срещу EGFR в див тип клетъчни линии (видими IC₅₀ от 480 nM до 1,8 µM срещу фосфо-EGFR). Пероралното приложение на озимертиниб *in vivo* води до свиване на тумора както в EGFRm, така и в T790M НДРБД в ксенографтски и трансгенни модели на миши белодробни тумори.

Сърдечна електрофизиология

Потенциалът на TAGRISSO за удължаване на QTc интервала е оценяван при 210 пациенти, които са получавали озимертиниб 80 mg дневно в AURA2. Извършвани са серийни ЕКГ след единична доза и в стационарно състояние, за оценяване на ефекта на озимертиниб върху QTc интервалите. Фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ прогнозира свързано с лекарството удължаване на QTc интервала при 80 mg от 14 msec с горна граница от 16 msec (90% CI).

Клинична ефикасност и безопасност

Адювантно лечение на НДРБД, положителен за EGFR мутации, със или без предходна адювантна химиотерапия – ADAURA

Ефикасността и безопасността на TAGRISSO при адювантно лечение на пациенти с НДРБД, положителен за EGFR мутации (Ex19del или L858R), които са преминали пълна туморна резекция със или без предходна адювантна химиотерапия, е демонстрирана в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (ADAURA).

Подходящите пациенти с резектабилни тумори стадий IB – IIIA (според Американската съвместна комисия за рака [American Joint Commission on Cancer, AJCC] 7-мо издание) трябва да имат EGFR мутации (Ex19del или L858R), установени чрез cobas EGFR Mutation тест, извършен проспективно, като се използва биопсия или хирургична проба в централна лаборатория.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на TAGRISSO (n=339, 80 mg перорално веднъж дневно) или плацебо (n=343) след възстановяване от операция и стандартна адювантна химиотерапия, където е прилагана. Пациентите, които не получават адювантна химиотерапия, са рандомизирани в рамките на 10 седмици, а пациентите, получаващи адювантна химиотерапия, са рандомизирани в рамките на 26 седмици след операцията. Рандомизирането е стратифицирано по вида на EGFR мутацията (Ex19del или L858R), етническата принадлежност (от азиатски произход или не азиатски произход) и стадирането, основаващо се на перкутанна трансторакална иглена биопсия (pTNM) (IB, II или IIIA) според AJCC 7-мо издание. Лечението е прилагано до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или в продължение на 3 години.

Основният резултат за ефикасност е преживяемост без заболяване (ПБЗ) според оценката на изследователя в популацията в стадий II-IIIА. ПБЗ според оценката на изследователя в популацията в стадий IB-IIIА (обща популация) е допълнителен измерител за ефикасност. Другите допълнителни измерители за ефикасност включват честота на ПБЗ, обща преживяемост (ОП), честота на ОП и време до влошаване на качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL) SF-36.

Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването на общата популация са: медиана на възрастта 63 години (диапазон 30-86 години), ≥75 години (11%), жени (70%), от

азиатски произход (64%), никога не са пушили (72%), функционален статус по Световната здравна организация (СЗО) 0 (64%) или 1 (36%), стадий IB (31%), стадий II (34%) и IIIA (35%). По отношение на статуса на EGFR мутациите 55% са делеции в екзон 19 и 45% са субституиращи мутации в екзон 21 L858R; 9 пациенти (1%) имат едновременно и T790M мутация *de novo*. Повечето (60%) пациенти са получили адювантна химиотерапия преди рандомизирането (26% IB; 71% IIA; 73% IIB; 80% IIIA). Към времето на заключване на данните 205 (61%) пациенти са все още на активно лечение; от 73 (11%) пациенти с възможност за пълен 3-годишен период на лечение 40 (12%) са в рамото с озимертиниб и 33 (10%) в рамото с плацебо.

37 пациенти са получили рецидив на заболяването по време на лечение с TAGRISSO. Най-често съобщаваните места на рецидив са: белите дробове (19 пациенти); лимфните възли (10 пациенти) и централна нервна система (ЦНС) (5 пациенти). 157 пациенти са получили рецидив на заболяването по време на третиране с плацебо. Най-често съобщаваните места са: белите дробове (61 пациенти); лимфните възли (48 пациенти) и ЦНС (34 пациенти).

В ADAURA се установява статистически значимо намаление на риска от рецидив на заболяването или смърт при пациентите, лекувани с TAGRISSO, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо, в популацията в стадий II-IIIА. Подобни резултати са наблюдавани в популацията в стадий IB-IIIА. Данните за общата преживяемост (ОП) не са достатъчни към момента на анализа на ПБЗ. Резултатите за ефикасност от ADAURA според оценката на изследователя са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3. Резултати за ефикасност от ADAURA според оценката на изследователя

Показател за ефикасност	Популация в стадий II-IIIА		Популация в стадий IB-IIIА	
	TAGRISSO (N=233)	Плацебо (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Плацебо (N=343)
Преживяемост без заболяване				
Брой събития (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Рецидивиращо заболяване (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Смъртни случаи (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Медиана, месеци (95% CI)	NC (38,8, NC)	19,6 (16,6; 24,5)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0; 35,0)
HR (99,06% CI); P-стойност	0,17 (0,11; 0,26); <0,0001 ^a		0,20 (0,14; 0,30); <0,0001 ^b	
Честота на ПБЗ след 12 месеца (%) (95% CI)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
Честота на ПБЗ след 24 месеца (%) (95%	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)

CI)				
Честота на ПБЗ след 36 месеца (%) (95% CI) ^{в, г}	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

HR= Коефициент на риска; CI=доверителен интервал; NC=не е възможно да се изчисли

ПБЗ резултати въз основа на оценката на изследователя

A HR<1 в полза на TAGRISSO

Медианата на времето на проследяване на ПБЗ е 22,1 месеца за пациентите, получаващи TAGRISSO, 14,9 месеца за пациентите, получаващи плацебо (популация в стадий II-IIIА), и 16,6 месеца за пациентите, получаващи плацебо (популация в стадий IB-IIIА).

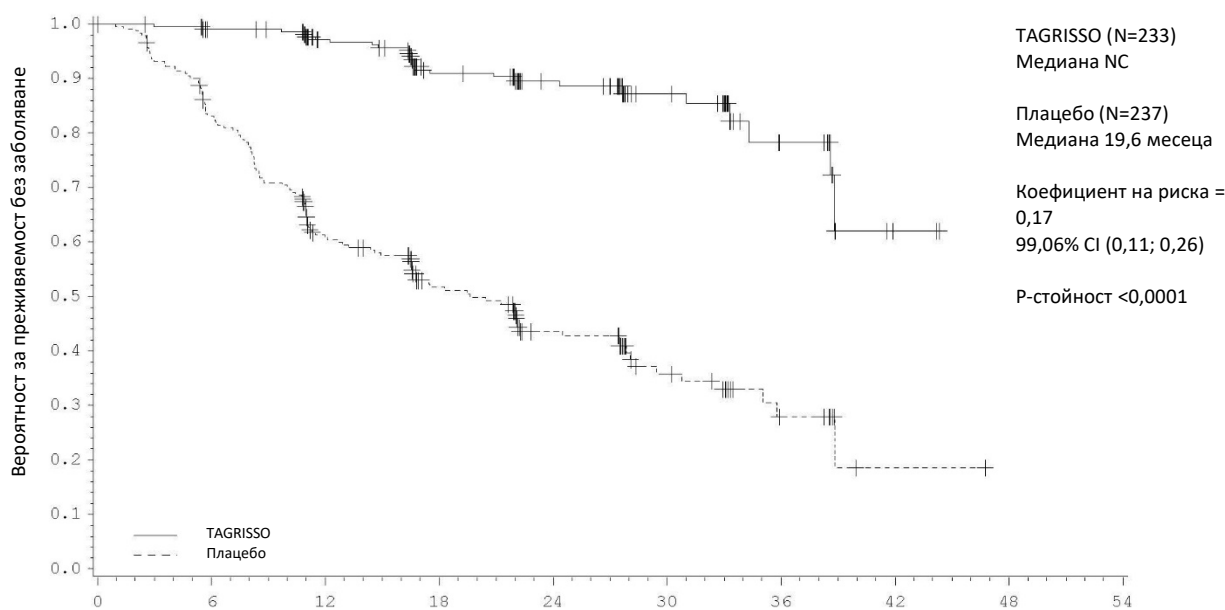
^а Коригирано за междинен анализ (33% от данните за планираното време на проследяване) необходима е р-стойност < 0,0094 за достигане на статистическа значимост.

^б Коригирано за междинен анализ (29% от данните за планираното време на проследяване) необходима е р-стойност <0,0088 за достигане на статистическа значимост.

^в Броят пациенти с риск след 36 месеца е 18 пациенти в рамото с озимертиниб и 9 пациенти в рамото с плацебо (популация в стадий II-IIIА).

^г Броят пациенти в риск след 36 месеца е 27 пациенти в рамото с озимертиниб и 20 пациенти в рамото с плацебо (популация в стадий IB-IIIА).

Фигура 1. Крива на Kaplan-Meier на преживяемостта без заболяване при пациенти в стадий II-IIIА според оценката на изследователя



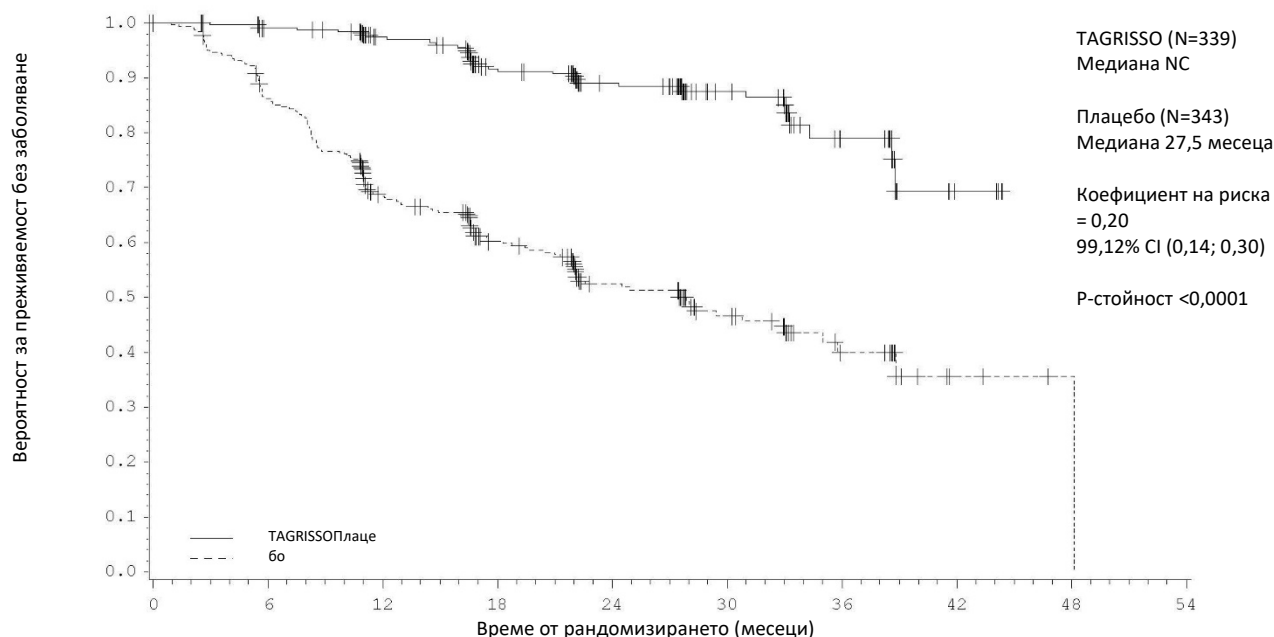
Брой пациенти в риск	Време от рандомизирането (месеци)									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0	0
Плацебо	237	190	127	82	51	27	9	1	0	0

+ Цензурирани пациенти.

Стойностите в основата на фигурата показват брой пациенти в риск.

NC = не е възможно да се изчисли.

Фигура 2. Крива на Kaplan-Meier на преживяемостта без заболяване при пациенти в стадий IB-IIIА (обща популация) според оценката на изследователя



Брой пациенти в риск	0	6	12	18	24	30	36	42	48
TAGRISSO	339	313	272	208	138	74	27	5	0
Плацебо	343	287	207	148	88	53	20	3	1

+ Цензурирани пациенти.

Стойностите в основата на фигурата показват брой пациенти в риск.

NC = не е възможно да се изчисли.

Полза от TAGRISSO по отношение на ПБЗ в сравнение с плацебо се наблюдава във всички, предварително определени анализирани подгрупи, включващи етническа принадлежност, възраст, пол и вид на EGFR мутация (Ex19Del или L858R).

Експлораторен анализ на ПБЗ в ЦНС (време до рецидив в ЦНС или смърт) при пациентите, лекувани с TAGRISSO, в сравнение с пациентите на плацебо, показва HR 0,18 (95% CI: 0,10; 0,33; p <0,0001) за общата популация (стадий IB-IIIА).

Резултати, съобщени от пациента

Качеството на живот, свързано със здравето (HRQL), в ADAURA е оценявано, като е използван въпросник Short Form (36) Health Survey версия 2 (SF-36v2). SF-36v2 е прилаган след 12 седмици, 24 седмици и след това през 24 седмици спрямо рандомизирането до завършване или преустановяване на лечението. Като цяло, HRQL се поддържа в двете рамена до 30 месеца, като най-малко 70% от пациентите в популацията в стадий II-IIIА не получава клинично значимо влошаване на физическата компонента на SF-36 или смърт (70% спрямо 76% за TAGRISSO спрямо плацебо) или на психическата компонента на SF-36 или смърт (70% спрямо 71% за TAGRISSO спрямо плацебо).

Предходно нелекуван локално авансирал или метастатичен НДРБД, положителен за EGFR мутация – FLAURA

Ефикасността и безопасността на TAGRISSO при лечение на пациенти с положителен за EGFR мутация локално авансирал НДРБД, неподлежащ на оперативно лечение или лъчетерапия или

метастатичен НДРБД, които не са получавали предходно системно лечение за авансирало заболяване, са доказани в едно рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано проучване (FLAURA). Изискването е тъканните проби от туморите на пациентите да имат една от двете чести EGFR мутации, за които е известно, че са свързани с чувствителност към EGFR ТКИ (Ex19del или L858R), установени чрез изследване в местна или централна лаборатория.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на TAGRISSO (n=279, 80 mg перорално веднъж дневно) или EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт (n=277; гефитиниб 250 mg перорално веднъж дневно или ерлотиниб 150 mg перорално веднъж дневно). Рандомизирането е стратифицирано по вида на EGFR мутацията (Ex19del или L858R) и етническата принадлежност (азиатци или неазиатци). Пациентите получават проучваното лечение до появата на непоносимост към терапията или докато изследователят не реши, че пациентът вече не получава клинична полза. При пациентите, получаващи EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт, е разрешено преминаването след прогресия към открито лечение с TAGRISSO при условие, че туморните проби са положителни за T790M мутация. Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от изследователя.

Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването на общата популация в проучването са: медиана на възрастта 64 години (граница 26-93 години), ≥ 75 години (14%), жени (63%), бяла раса (36%), азиатци (62%), никога не са пушили (64%), функционален статус по Световната здравна организация (СЗО) 0 или 1 (100%), заболяване с метастази в костите (36%), екстраторакални висцерални метастази (35%), метастази в ЦНС (21%, установени чрез място на лезията в ЦНС на изходно ниво, анамнеза и/или предшестваща операция и/или предшестваща лъчетерапия на метастази в ЦНС).

TAGRISSO показва клинично значимо и статистически значимо подобрене на ПБП спрямо EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт (медиана съответно 18,9 месеца и 10,2 месеца, HR=0,46, 95% CI: 0,37, 0,57; P<0,0001). Резултатите за ефикасност от FLAURA според оценката на изследователя са обобщени в Таблица 4, а кривата по Kaplan-Meier за ПБП е показана на Фигура 3. Окончателният анализ на общата преживяемост (ОП, 58% зрялост), показва статистически значимо подобрене с HR от 0,799 (95,05% CI: 0,641, 0,997) и с медиана на времето на преживяемост, която показва клинично значимо по-голяма продължителност при пациенти, рандомизирани на TAGRISSO спрямо EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт (Таблица 4 и Фигура 4). По-голям процент пациенти, лекувани с TAGRISSO, са живи след 12, 18, 24 и 36 месеца (съответно 89%, 81%, 74% и 54%) спрямо пациентите, лекувани с EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт (съответно 83%, 71%, 59% и 44%). Анализът на крайните точки след прогресия показва, че ползата по отношение на ПБП до голяма степен се запазва при последващите линии на лечение.

Таблица 4. Резултати за ефикасност от FLAURA според оценката на изследователя

Показател за ефикасност	TAGRISSO (N=279)	EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт (гефитиниб или ерлотиниб) (N=277)
Преживяемост без прогресия		

Брой събития (62% зрялост)	136 (49)	206 (74)
Медиана, месеци (95% CI)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95% CI); P-стойност	0,46 (0,37; 0,57); P<0,0001	
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи, (58% зрялост)	155 (56)	166 (60)
Медиана на ОП в месеци (95% CI)	38,6 (34,5; 41,8)	31,8 (26,6; 36,0)
HR (95,05% CI); P-стойност	0,799 (0,641; 0,997); P=0,0462 †	
Степен на обективен отговор ^{*1}		
Брой отговорили (n), степен на обективен отговор (95% CI)	223 80% (75, 85)	210 76% (70, 81)
Съотношение на шансовете (95% CI); P-стойност	1,3 (0,9; 1,9); P=0,2421	
Продължителност на отговора (ПнО) *		
Медиана, месеци (95% CI)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
Втора ПБП след началото на първата последваща терапия (ПБП2)		
Брой пациенти с втора прогресия (%)	73 (26)	106 (38)
Медиана на ПБП2, месеци (95% CI)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,0; NC)
HR (95% CI); P-стойност	0,58 (0,44; 0,78); P=0,0004	
Време от рандомизирането до първото последващо лечение или смърт (TFST)		
Брой пациенти с първо последващо лечение или смърт (%)	115 (41)	175 (63)
Медиана на TFST, месеци (95% CI)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)

HR (95% CI); P-стойност	0,51 (0,40; 0,64); P<0,0001	
Време от рандомизирането до второто последващо лечение или смърт (TSST)		
Брой пациенти с второ последващо лечение или смърт (%)	75 (27)	110 (40)
Медиана на TSST, месеци (95% CI)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0; NC)
HR (95% CI); P-стойност	0,60 (0,45; 0,80); P=0,0005	

HR= Коефициент на риска; CI=доверителен интервал; NC=не е възможно да се изчисли

Резултатите на ПБП , Степен на обективен отговор, ПнО и ПБП2 се основават на оценката на изследователя с RECIST

*Основава се на непотвърден отговор

Медианата на времето на проследяване е 15,0 месеца за пациентите, получаващи TAGRISSO и 9,7 месеца за пациентите, получаващи сравнителен лекарствен продукт EGFR ТКИ

Медианата на времето на проследяване на преживяемостта е 35,8 месеца при пациентите, получаващи TAGRISSO и 27,0 месеца при пациентите, получаващи сравнителен лекарствен продукт EGFR ТКИ.

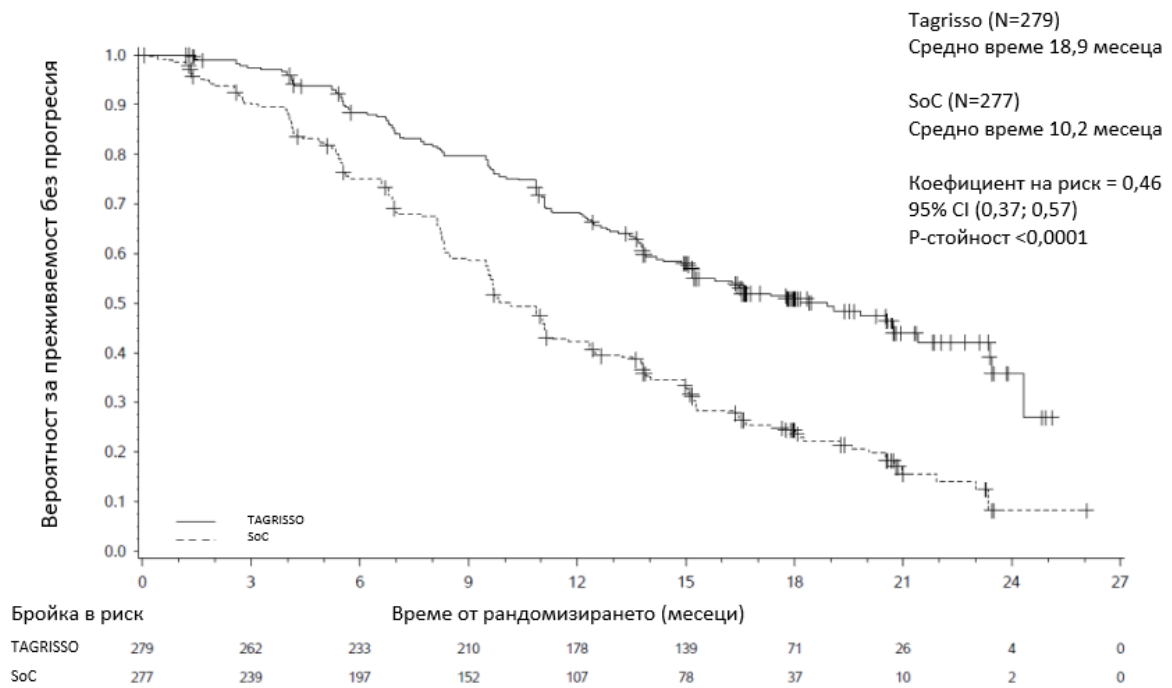
Резултатите за ПБП, Степен на обективен отговор, ПнО, ПБП2, TFST и TSST са към датата на заключване на базата данни 12 юни 2017. Резултатите за ОП са към датата на заключване на базата данни 25 юни 2019.

HR<1 е в полза на TAGRISSO, съотношение на шансовете >1 е в полза на TAGRISSO

† Коригиран за междинен анализ (25% зрялост), р-стойност <0,0495 е необходима за постигане на статистическа значимост

¹ Резултатите за COO от заслепения независим централен преглед (Blinded Independent Central Review, BICR) съответстват на резултатите, съобщени чрез оценка на изследователя; COO от оценката на BICR е 78% (95% CI:73,83) за TAGRISSO и 70% (95% CI:65,76) за сравнителния лекарствен продукт EGFR ТКИ.

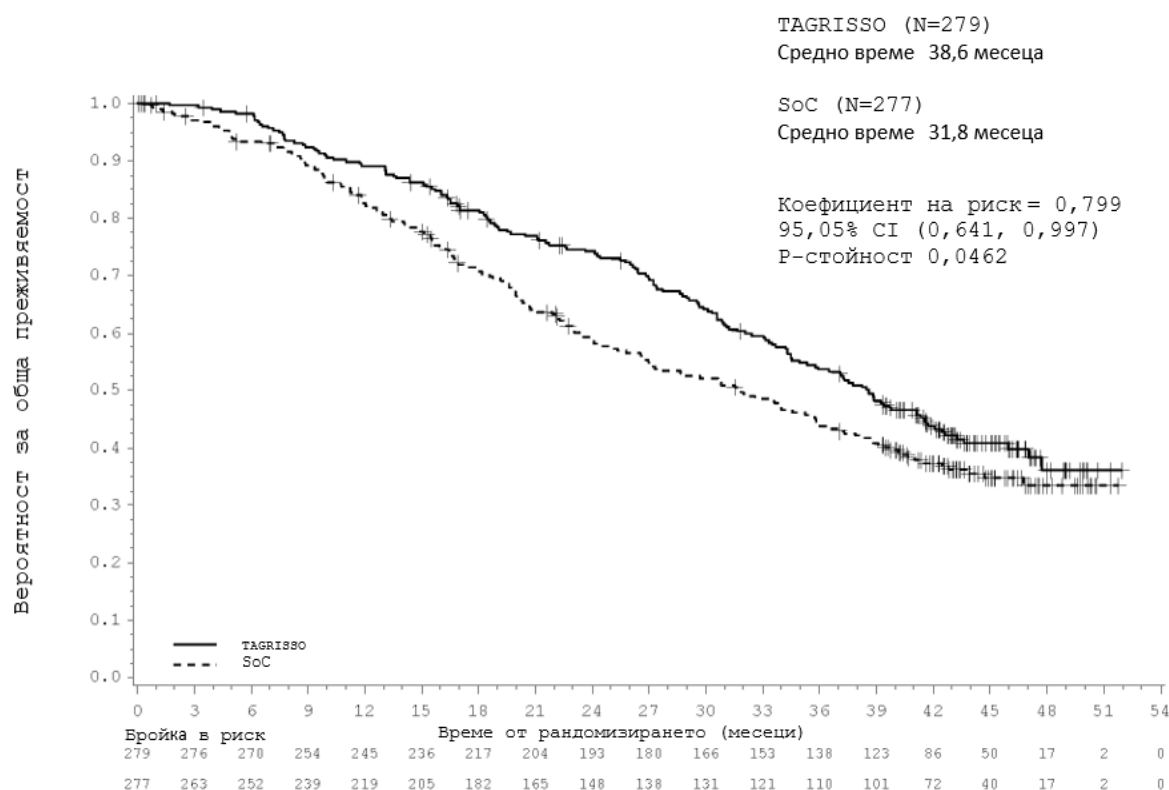
Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier на оценената от изследователя преживяемост без прогресия във FLAURA



+ Цензурирани пациенти.

Стойностите в основата на фигурата показват брой пациенти с риск.

Фигура 4. Криви на Kaplan-Meier на общата преживяемост във FLAURA



+ Цензурирани пациенти.

Стойностите в основата на фигурата показват брой пациенти с риск.

Ползата от TAGRISSO по отношение на ПБП в сравнение с EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт се наблюдава във всички предварително определени анализирани подгрупи, включващи етническа принадлежност, възраст, пол, анамнеза за тютюнопушене, статус на метастази в ЦНС при включване в проучването и вид на EGFR мутация (делеция в екзон 19 или L858R).

Данни за ефикасност при метастази в ЦНС в проучване FLAURA

Пациентите с метастази в ЦНС, които не се нуждаят от кортикостероиди и имат стабилен неврологичен статус в продължение на най-малко две седмици след завършване на дефинитивната терапия и кортикостероидите, са подходящи за рандомизиране в проучването FLAURA. От 556 пациенти 200 болни имат скенер на глава на изходно ниво. Оценката по BICR на тези резултати от скенера е довела до формиране на подгрупа от 128/556 (23%) пациенти с метастази в ЦНС, като тези данни са обобщени в Таблица 5. Ефикасността по отношение на ЦНС според RECIST v1.1 във FLAURA показва статистически значимо подобрение на ПБП по отношение на ЦНС (HR=0,48, 95% CI 0,26, 0,86; P=0,014).

Таблица 5. Ефикасност по отношение на ЦНС според BICR при пациенти с метастази в ЦНС при скенер на глава на изходно ниво във FLAURA

Показател за ефикасност	TAGRISSO N=61	EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт (гефитиниб или ерлотиниб) N=67
Преживяемост без прогресия по отношение на ЦНС¹		
Брой събития (%)	18 (30)	30 (45)
Медиана, месеци (95% CI)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
HR (95% CI); P-стойност	0,48 (0,26, 0,86); P=0,014	
Без прогресия в ЦНС и живи след 6 месеца (%) (95% CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Без прогресия в ЦНС и живи след 12 месеца (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

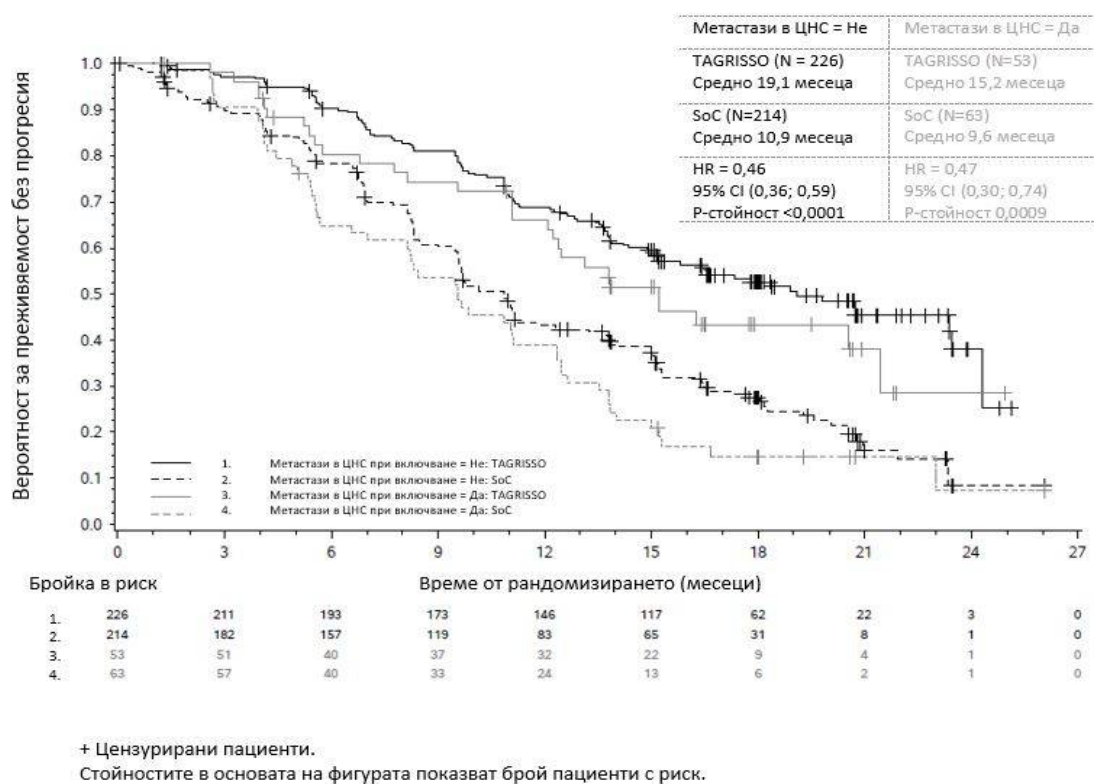
HR=Коефициент на риска; CI=доверителен интервал; NC=не е възможно да се изчисли

HR<1 е в полза на TAGRISSO, Съотношение на шансовете >1 е в полза на TAGRISSO

¹ ПБП по отношение на ЦНС, определена с RECIST v1.1 от BICR за ЦНС (измерими и неизмерими лезии в ЦНС на изходно ниво според BICR) n=61 за TAGRISSO и n=67 за EGFR ТКИ сравнителния лекарствен продукт; отговорите не са потвърдени

При включване в проучването FLAURA предварително е определена подгрупа за ПБП въз основа на статуса на метастази в ЦНС (установени чрез място на лезията в ЦНС на изходно ниво, анамнеза и/или предшестваща операция и/или предшестваща лъчетерапия на метастази в ЦНС), като резултатите са показани на Фигура 5. Независимо от статуса на лезии в ЦНС при включване в проучването, пациентите в рамото с TAGRISSO показват полза по отношение на ефикасността спрямо пациентите в рамото с EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт, като има по-малко пациенти с нови лезии в ЦНС в рамото с TAGRISSO спрямо рамото с EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] спрямо EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт, 34/277 [12,3%]). В подгрупата пациенти без лезии в ЦНС на изходно ниво има по-малък брой нови лезии в ЦНС в рамото с TAGRISSO спрямо рамото с EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт (съответно 7/226 [3,1%] спр. 15/214 [7,0%]).

Фигура 5. Обща ПБП според оценка на изследователя по статуса на метастази в ЦНС при включване в проучването, анализ по Kaplan-Meier (цялата анализирана група) във FLAURA



Резултати, съобщени от пациентите

Данни за съобщените от пациентите симптоми и за качеството на живот, свързано със здравето (health-related quality of life, HRQL), са събирани електронно, като е използван EORTC QLQ-C30 и неговия модул за рак на белите дробове (EORTC QLQ-LC13). LC13 първоначално е прилаган веднъж седмично през първите 6 седмици, след това през 3 седмици, преди и след прогресия. C30 е оценяван на всеки 6 седмици преди и след прогресия. На изходно ниво не е наблюдавана разлика между съобщените от пациентите симптоми, функцията или HRQL между рамената с TAGRISSO и тези с EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт (гефитиниб или ерлотиниб). Комплайънсът през първите 9 месеца като цяло е висок ($\geq 70\%$) и е сходен в двете рамена.

Основен анализ на симптомите на рак на белите дробове

Данните, събирани от началото до деветия месец, показват подобно подобрене в групата с TAGRISSO и в групата с EGFR ТКИ използван за сравнение за петте предварително определени първични симптоми, съобщавани от пациентите (кашлица, диспнея, болка в гърдите, умора и загуба на апетит), като подобрието на кашлицата достига установената граница на клинична значимост. До деветия месец няма клинично значими разлики в симптомите, съобщавани от пациентите, между групите с TAGRISSO и тези с EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт (оценена чрез разлика от ≥ 10 пункта).

HRQL и анализ на подобрението на физическата функция

В двете групи се съобщава подобно подобрение в повечето функционални области и на глобалния здравен статус /HRQL, което показва, че общият здравен статус на пациентите се подобрява. До деветия месец няма клинично значими разлики във физическата функция или HRQL между групите с TAGRISSO и тези с EGFR ТКИ сравнителен лекарствен продукт.

Предварително лекувани пациенти с НДРБД, положителни за T790M - AURA3

Ефикасността и безопасността на TAGRISSO при лечение на пациентите с локално напреднал или метастазирал НДРБД с T790M, чието заболяване е прогресирало по време на или след терапия с EGFR ТКИ, са доказани в едно рандомизирано, открито, проучване фаза 3 с активна контрола (AURA3). Изискването е всички пациенти да имат НДРБД, положителен за EGFR T790M мутация, установена чрез *cobas* EGFR мутационен тест, извършен в централна лаборатория преди рандомизирането. Статусът на мутация T790M също е оценен, като е използвана *ctDNA*, екстрахирана от плазмена проба, взета по време на скринирането. Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от изследователя. Допълнителните измервания за ефикасност включват СОО, ПнО и обща преживяемост (ОП), оценени от изследователя.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 (TAGRISSO: дублетна химиотерапия на базата на платина) за получаване на TAGRISSO (n=279) или дублетна химиотерапия на базата на платина (n=140). Рандомизирането е стратифицирано по етническа принадлежност (азиатци и не-азиатци). Пациентите в рамото с TAGRISSO получават TAGRISSO 80 mg перорално веднъж дневно, до появата на непоносимост към терапията или докато изследователят не реши, че пациентът вече не получава клинична полза. Химиотерапията се състои от пеметрексед 500 mg/m² с карбоплатин AUC5 или пеметрексед 500 mg/m² с цисплатин 75 mg/m² в ден 1 на всеки 21-дневен цикъл, в продължение на до 6 цикъла. Пациентите, чието заболяване не е прогресирало след четири цикъла на химиотерапия на базата на платина, могат да получат поддържаща терапия с пеметрексед (пеметрексед 500 mg/m² на ден 1 от всеки 21-дневен цикъл). На участниците в рамото с химиотерапия, които имат обективна рентгенологична прогресия (определена от изследователя и потвърдена от независим преглед от централна лаборатория по образна диагностика), се дава възможност да започнат лечение с TAGRISSO.

Изходните демографски данни и характеристики на заболяването на общата популация в проучването са: медиана на възрастта 62, ≥75 години (15%), жени (64%), бяла раса (32%), азиатци (65%), никога не са пушили (68%), функционален статус по СЗО 0 или 1 (100%). Петдесет и четири процента (54%) от пациентите имат екстраторакални висцерални метастази, включително 34% с метастази в ЦНС (установени чрез място на лезията в ЦНС на изходно ниво, анамнеза и/или предшестваща операция, и/или предшестваща лъчетерапия на метастази в ЦНС) и 23% с чернодробни метастази. Четиридесет и два процента (42%) от пациентите имат заболяване, метастазирало в костите.

AURA3 показва статистически значимо подобрение на ПБП при пациентите, лекувани с TAGRISSO, в сравнение с химиотерапия. Резултатите за ефикасност от AURA3, според оценката на изследователя, са обобщени в Таблица 6, а кривата по *Kaplan-Meier* за ПБП е показана на Фигура 6. Не се наблюдава статистически значима разлика между рамената на лечение в окончателния анализ на ОП.

Таблица 6. Резултати за ефикасност от AURA3, според оценката на изследователя

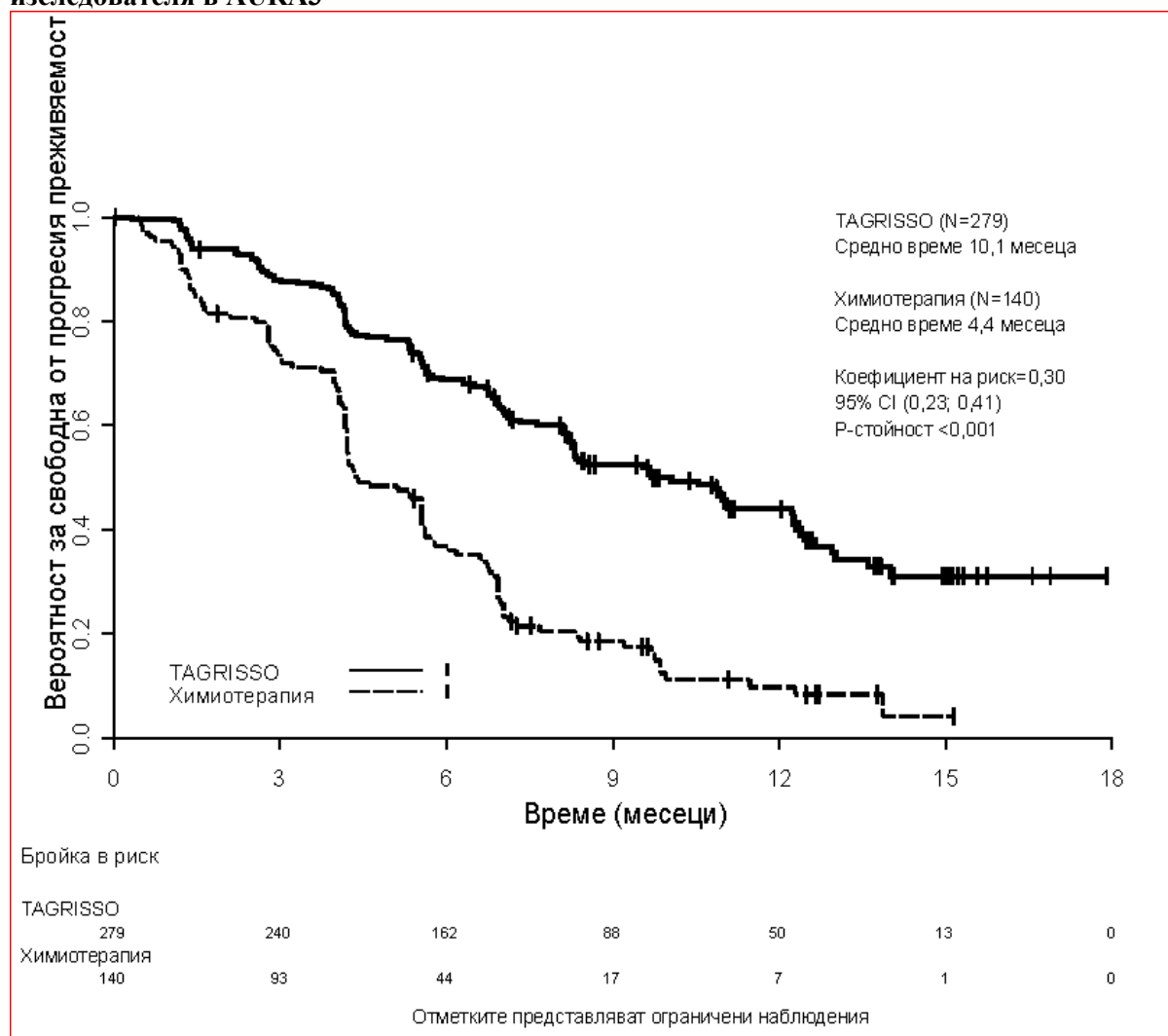
Показател за ефикасност	TAGRISSO (N=279)	Химиотерапия (пеметрексед/цисплатин или пеметрексед/карбоплатин) (N=140)
Преживяемост без прогресия		
Брой събития (% зрялост)	140 (50)	110 (79)
Медиана, месеци (95% CI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95% CI); P-стойност	0,30 (0,23; 0,41); P<0,001	
Обща преживяемост (ОП)¹		
Брой смъртни случаи (% зрялост)	188 (67,4)	93 (66,4)
Медиана на ОП, месеци (95% CI)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (95,56% CI); P-стойност	0,87 (0,67; 1,13); P=0,277	
Степен на обективен отговор²		
Брой отговори, степен на отговор (95% CI)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Съотношение на шансовете (95% CI); P-стойност	5,4 (3,5; 8,5); P<0,001	
Продължителност на отговора (ПнО)²		
Медиана, месеци (95% CI)	9,7 (8,3;11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

HR=Коефициент на риска; CI=доверителен интервал; NC=не е възможно да се изчисли; ОП=(обща преживяемост)
Всички резултати за ефикасност се основават на оценката на изследователя в RECIST.

¹Окончателният анализ на ОП е извършен при 67% зрялост. CI за HR е коригиран за предишния междинен анализ. Анализът на ОП не е коригиран за потенциално обръквачи ефекти от кръстосването (99 [71%] пациенти от рамото с химиотерапия получават последващо лечение с озимертиниб).

²Резултатите от СОО и ПнО, според оценката на изследователя, съответстват на резултатите, съобщени чрез заслепен независим централен преглед (Blinded Independent Central Review, BICR); СОО, според оценката на BICR, е 64,9% [95% CI: 59,0, 70,5] при озимертиниб и 34,3% [95% CI: 26,5, 42,8] при химиотерапията; ПнО, според оценката на BICR, е 11,2 месеца (95% CI: 8,3, NC) при озимертиниб и 3,1 месеца (95% CI: 2,9; 4,3) при химиотерапията.

Фигура 6. Криви на Kaplan-Meier на преживяемост без прогресия, оценена от изследователя в AURA3



Анализ на чувствителността за ПБП е проведен от BICR и показва медиана на ПБП от 11,0 месеца с TAGRISSO, в сравнение с 4,2 месеца с химиотерапия. Този анализ показва ефект от лечението (HR 0,28; 95% CI: 0,20, 0,38), съответстващ на установения според оценката на изследователя.

Клинично значимо подобрене на ПБП с HRs под 0,50 в полза на пациентите, получаващи TAGRISSO, в сравнение с пациентите, получаващи химиотерапия, се наблюдава стабилно във всички анализирани предварително определени подгрупи, включващи етническа принадлежност, възраст, пол, анамнеза за тютюнопушене и EGFR мутация (делеция в екзон 19 и L858R).

Данни за ефикасност при метастази в ЦНС в проучване AURA3

Пациентите с безсимптомни, стабилни метастази в мозъка, които не се нуждаят от стероиди в продължение на най-малко 4 седмици преди началото на лечението в проучването, са подходящи да бъдат рандомизирани в проучването. Оценките на BICR за ефикасност по отношение на ЦНС, според RECIST v1.1, в подгрупата от 116/419 (28%) пациенти, с установени метастази в ЦНС при скенер на глава на изходно ниво, са обобщени в Таблица 7.

Таблица 7. Ефикасност по отношение на ЦНС, според BICR, при пациенти с метастази в ЦНС при скенер на глава на изходно ниво в AURA3

Показател за ефикасност	TAGRISSO	Химиотерапия (пеметрексед/цисплатин или пеметрексед/карбоплатин)
Степен на обективен отговор в ЦНС¹		
Степен на отговор в ЦНС % (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Съотношение на шансовете (95% CI); P-стойност	5,1 (1,4; 21); P=0,015	
Продължителност на отговора в ЦНС²		
Медиана, месеци (95% CI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC, NC)
Степен на контрол на заболяването в ЦНС		
Степен на контрол на заболяването в ЦНС	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Съотношение на шансовете (95% CI); P-стойност	3 (1,2; 7,9); P=0,021	
Преживяемост без прогресия в ЦНС³		
Брой събития (% зрялост)	N=75 19 (25)	N=41 16 (39)
Медиана, месеци (95% CI)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95% CI); P-стойност	0,32 (0,15; 0,69); P=0,004	

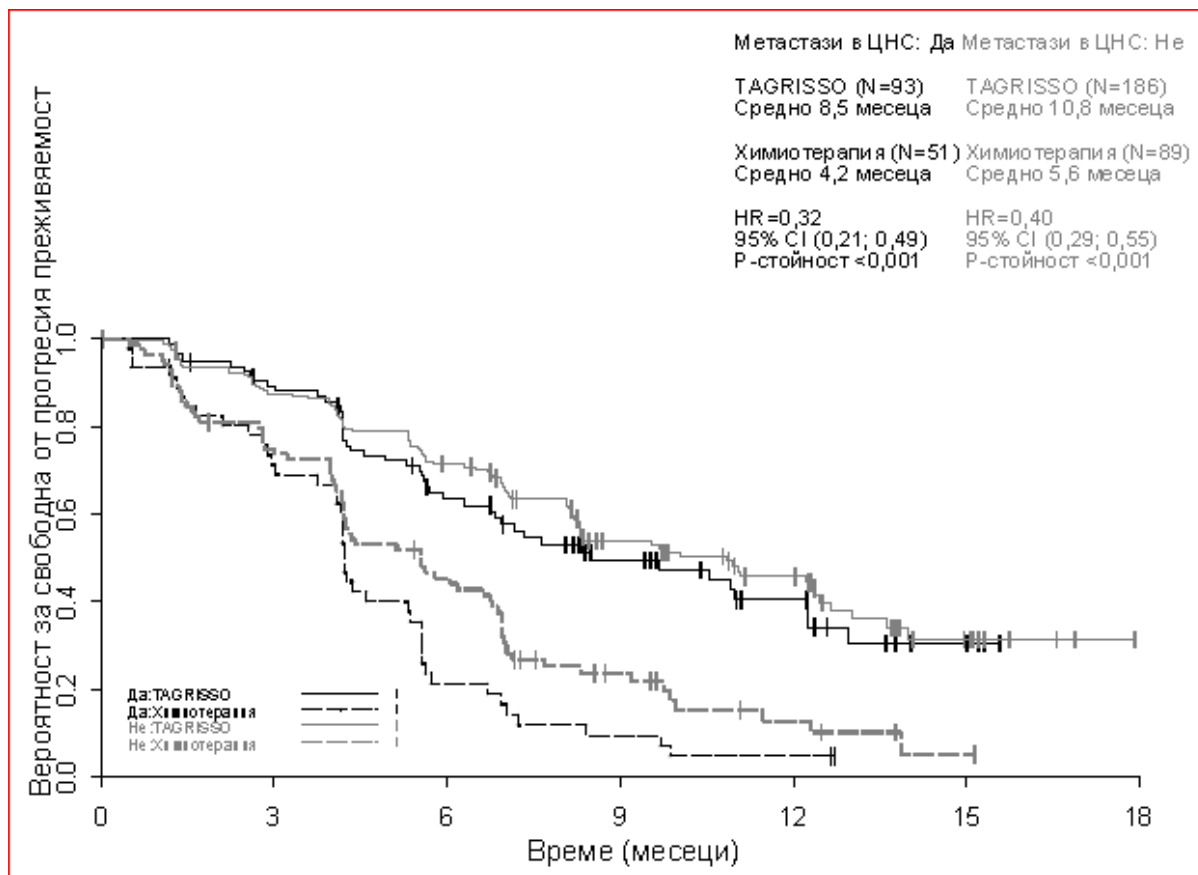
¹ Обективната степен на отговор в ЦНС и продължителността на отговора, определени с RECIST v1.1 от BICR за ЦНС, в популацията, подходяща за оценка на отговора (измерими лезии в ЦНС на изходно ниво от BICR) n=30 за TAGRISSO и n=16 за химиотерапия.

² Само въз основа на пациентите с отговор; ПНО, определена като времето от датата на първия документиран отговор (пълен отговор или частичен отговор) до прогресия или смърт; СКЗ, определена като процент пациентите с отговор (пълен отговор или частичен отговор) или със стабилно заболяване ≥ 6 седмици.

³ Преживяемост без прогресия при метастази в ЦНС, определена с RECIST v1.1 от BICR, за ЦНС в популация за пълен анализ (измерими и неизмерими лезии в ЦНС на изходно ниво от BICR) n=75 за TAGRISSO и n=41 за химиотерапия.
HR<1 в полза на TAGRISSO.

В AURA3 е извършен предварително определен анализ на ПБП по подгрупи, въз основа на статуса на метастази в ЦНС при включване в проучването, който е показан на Фигура 7.

Фигура 7. Обща ПБП, според оценката на изследователя по статуса на метастази в ЦНС при включване в проучването, диаграма по Kaplan-Meier (цялата анализирана група) в AURA3



AURA3 показва статистически значимо подобрение на ПБП при пациентите, получаващи TAGRISSO, в сравнение с пациентите, получаващи химиотерапия, независимо от статуса на метастази в ЦНС при включване в проучването.

Резултати, съобщени от пациентите

Данни за съобщените от пациентите симптоми и за HRQL са събирани електронно при използване на EORTC QLQ-C30 и неговия модул за рак на белите дробове (EORTC QLQ-LC13). LC13 първоначално е прилаган веднъж седмично през първите 6 седмици, след това през 3 седмици, преди и след прогресия. C30 е оценяван на всеки 6 седмици преди и след прогресия.

Основен анализ на симптомите на рак на белите дробове

TAGRISО подобрява съобщаваните от пациентите симптоми на рака на белите дробове, в сравнение с химиотерапия, като показва статистически значима разлика в средната промяна от изходното ниво спрямо химиотерапия, през целия период от рандомизирането до 6 месеца за 5 предварително определени първични симптоми, съобщавани от пациентите (загуба на апетит, кашлица, болка в гърдите, диспнея и умора), както е показано в Таблица 8.

Таблица 8. Смесен модел на многократни измервания – основни симптоми на рака на белите дробове – средна промяна спрямо изходното ниво при пациентите на TAGRISSO, в сравнение с химиотерапия

Рамене	Загуба на апетит		Кашлица		Болка в гърдите		Диспнея		Умора	
	TAGRISO (279)	Химиотерапия (140)	TAGRISO (279)	Химиотерапия (140)	TAGRISO (279)	Химиотерапия (140)	TAGRISO (279)	Химиотерапия (140)	TAGRISO (279)	Химиотерапия (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Кор. средно	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Изчислена разлика (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)	
p-стойност	p<0,001		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Коригираното средно и изчислените разлики, получени от анализа на Смесения модел на многократни измервания (Mixed Model Repeated Measures, MMRM). Моделът включва пациент, лечение, визита, взаимодействие на лечението в зависимост от визитите (treatment-by-visit interaction), изходен скор на симптомите и взаимодействие на изходния скор на симптомите в зависимост от визитите (baseline symptom score-by-visit interaction), и използва неструктурирана ковариатна матрица.

HRQL и анализ на подобрението на физическата функция

Пациентите на TAGRISSO имат значимо по-големи шансове да достигнат клинично значимо подобрение от 10 или повече точки за глобалния здравен статус и физическата функция от въпросника EORTC-C30, в сравнение с химиотерапията, по време на периода на проучване съотношение на шансовете (Odds Ratio, OR) за глобален здравен статус: 2,11, (95% CI 1,24, 3,67, p=0,007); OR за физическа функция 2,79 (95% CI 1,50, 5,46, p=0,002).

Предварително лекувани пациенти с НДРБД, положителни за T790M - AURAex и AURA2

Две открити клинични изпитвания с едно рамо, AURAex (фаза 2 с разширение на кохортата, (n=201)) и AURA2 (n=210) са проведени при пациенти с рак на белите дробове, положителен за EGFR T790M мутация, които са прогресирали по време на една или повече предшестващи системни терапии, включително с EGFR ТКИ. Всички пациенти е трябвало да имат НДРБД, положителен за EGFR T790M мутация, установена чрез sobas EGFR мутационен тест, извършен в централна лаборатория преди лечението. Статусът на T790M мутация също е оценен ретроспективно, като е използвана ctDNA, екстрахирана от плазмена проба, взета по време на скринирането. Всички пациенти са получавали TAGRISSO в доза от 80 mg веднъж дневно. Измерителят на първичните резултати за ефикасност в тези две проучвания е COO, според RECIST v1.1, оценена чрез BICR. Измерителите на вторичните резултати за ефикасност включват продължителност на отговора (ПНО) и преживяемост без прогресия (ПБП).

Изходните характеристики на цялата проучвана популация (AURAex и AURA2) са, както следва: средна възраст 63 години, 13% от пациентите са ≥ 75 години, жени (68%), бяла раса (36%), азиатци (60%). Всички пациенти са получили най-малко една предшестваща линия на терапия. Тридесет и един процент (31%) (N=129) са получили 1 предшестваща линия на терапия (лечение само с EGFR ТКИ), 69% (N=282) са получили 2 или повече предшестващи линии. Седемдесет и два процента (72%) от пациентите никога не са пушили, 100% от пациентите имат функционален статус по Световната здравна организация (СЗО) от 0 или 1. Петдесет и девет процента (59%) от пациентите имат екстраторакални висцерални метастази, включително 39% с метастази в ЦНС (установени чрез място на лезията в ЦНС на изходно ниво, анамнеза и/или предшестваща операция, и/или предшестваща лъчетерапия на метастази в ЦНС) и 29% с чернодробни метастази. Четиридесет и седем процента (47%) от пациентите имат заболяване, метастазирало в костите. Средната продължителност на проследяване за ПБП е 12,6 месеца.

При 411 предварително лекувани пациенти, положителни за EGFR T790M мутация, общата COO според BICR е 66% (95% CI: 61, 71). При пациенти с потвърден от BICR отговор, медианата на ПнО е 12,5 месеца (95% CI: 11,1, NE). COO, според BICR, е 62% (95% CI: 55, 68) в AURAex и 70% (95% CI: 63, 77) в AURA2. Медианата на ПБП е 11,0 месеца 95% CI (9,6; 12,4).

Степен на обективен отговор по BICR над 50% е наблюдавана във всички анализирани предварително определени подгрупи, включително линия на терапия, етнически произход, възраст и регион.

В популацията, подходяща за оценка на отговора, 85% (223/262) имат документиране на отговор по времето на първото сканиране (6 седмици); 94% (247/262) имат документиране на отговор по времето на второто сканиране (12 седмици).

Данни за ефикасност при метастази в ЦНС в проучвания фаза 2 (AURAex и AURA2)

Оценката на BICR на ефикасността при метастази в ЦНС, с използване на RECIST v1.1, е извършена в подгрупа от 50 (от 411) пациенти, при които са установени измерими метастази в ЦНС при скенер на глава на изходно ниво. COO от страна на ЦНС е наблюдаван при 54% (27/50 пациенти; 95% CI: 39,3; 68,2), като 12% от тези пациенти са с пълен отговор.

Не са провеждани клинични изпитвания при пациенти с *de novo* положителна мутация на EGFR T790M при НДРБД.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с TAGRISSO във всички подгрупи на педиатричната популация при НДРБД (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните показатели на озимертиниб са охарактеризирани при здрави лица и пациенти с НДРБД. Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, привидният плазмен клирънс на озимертиниб е 14,3 l/h, привидният обем на разпределение е 918 l и терминалният полуживот е приблизително 44 часа. AUC и C_{max} се повишават пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 20 до 240 mg. Приложението на озимертиниб веднъж дневно води до приблизително 3-кратно кумулиране, като стационарни експозиции се достигат към 15 дни след приложението. В стационарно състояние плазмените концентрации обикновено се поддържат в 1,6 кратен диапазон за 24-часовия интервал на прилагане.

Абсорбция

След перорално приложение на TAGRISSO максималните плазмени концентрации на озимертиниб се достигат за средно (min-max) T_{max} от 6 (3-24) часа, като при някои пациенти се наблюдават няколко пика през първите 24 часа. Абсолютната бионаличност на TAGRISSO е 70% (90% CI 67,73). Въз основа на клинично фармакокинетично проучване при пациенти с доза от 80 mg, храната не променя бионаличността на озимертиниб в клинично значима степен (повишение на AUC с 6% (90% CI -5, 19) и понижение на C_{max} със 7% (90% CI -19, 6)). При здрави доброволци е прилагана таблетка 80 mg при стомашно рН, повишено чрез прилагане на омепразол в продължение на 5 дни; експозицията на озимертиниб не се засяга (повишение на AUC и C_{max} със 7% и 2%, съответно), като 90% CI на съотношението на експозицията се поддържа в границите 80-125%.

Разпределение

Изчисленията за популацията среден обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}/F) на озимертиниб е 918 l, което показва обширно разпределение в тъканите. *In vitro*, свързването с плазмените протеини на озимертиниб е 94,7% (5,3% е свободен) Установено е също, че озимертиниб се свързва ковалентно с плазмените протеини при плъх и човешки плазмени протеини, човешки серумен албумин, и хепатоцити на плъх и човешки хепатоцити.

Биотрансформация

Проучванията *in vitro* показват, че озимертиниб се метаболизира предимно от CYP3A4 и CYP3A5. Въпреки това, с текущите налични данни, алтернативни метаболитни пътища не могат да бъдат напълно изключени. CYP3A5 медирианият метаболизъм е незначителен. Могат да съществуват алтернативни метаболитни пътища, които не са напълно изяснени. Въз основа на проучванията *in vitro*, в следствие са установени 2 фармакологично активни метаболита (AZ7550 и AZ5104) в плазмата на различни видове животни при предклиничните проучвания и при хора след перорално приложение на озимертиниб. AZ7550 показва подобен фармакологичен профил като TAGRISSO, докато AZ5104 показва по-голяма мощност както при мутирани, така и при див тип EGFR. Двата метаболита се появяват бавно в плазмата след приложение на TAGRISSO на пациенти с медианно (min-max) T_{max} от 24 (4-72) и 24 (6-72) часа, съответно. В човешката плазма, на изходното съединение озимертиниб се падат 0,8%, като 2-та метаболита допринасят за 0,08% и 0,07% от общата радиоактивност, а по-голямата част от радиоактивността е ковалентно свързана с плазмените протеини. Средната геометрична експозиция на AZ5104 и AZ7550, въз основа на AUC, е приблизително 10% от експозицията на озимертиниб в стационарно състояние за всеки от метаболитите.

Главният метаболитен път на озимертиниб е оксидиране и дезалкилиране. Най-малко 12 компонента са наблюдавани в сборни проби от урина и фецес при хора, като на 5 компонента се пада >1% от дозата, от което на непроменения озимертиниб, AZ5104 и AZ7550, се падат приблизително 1,9; 6,6 и 2,7% от дозата, а на цистеинилов аддукт (M21) и на неизвестен метаболит (M25) се падат 1,5% и 1,9% от дозата, съответно.

Въз основа на проучванията *in vitro*, озимертиниб е конкурентен инхибитор на CYP3A4/5, но не и на CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1 в клинично значими концентрации. Въз основа на проучванията *in vitro*, озимертиниб не е инхибитор на UGT1A1 и UGT2B7 в клинично значими хепатални концентрации. Инхибиране на UGT1A1 в червата е възможно, но клиничният ефект е неизвестен.

Елиминиране

След единична перорална доза от 20 mg, 67,8% от дозата се открива във фекалиите (1,2% като изходно съединение), а 14,2% от приложената доза (0,8% като изходно съединение) се открива в урината към 84 дни след вземане на пробата. На непроменения озимертиниб се падат приблизително 2% от елиминирането, като 0,8% са в урина и 1,2% във фекалиите.

Взаимодействия с транспортните протеини

Проучвания *in vitro* показват, че озимертиниб не е субстрат на OATP1B1 и OATP1B3. *In vitro*, озимертиниб не инхибира OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 и MATE2K в клинично значими концентрации.

Въз основа на проучвания *in vitro*, озимертиниб е субстрат на P-gp и BCRP, но в клинични дози клинично значими лекарствени взаимодействия са малко вероятни. Въз основа на данни *in vitro*, озимертиниб е инхибитор на BCRP и P-gp (вж. точка 4.5).

Специални популации

В популационен фармакокинетичен анализ (n=1 367) не се установява клинично значима връзка между прогнозираната експозиция в стационарно състояние (AUC_{ss}) и възрастта на пациента (граница: 25 до 91 години), пола (65% жени), етническата принадлежност (включително бяла раса, азиатски, японски, китайски пациенти и пациенти, които не принадлежат нито към азиатската, нито към бялата раса), линия на терапия и статуса на тютюнопушене (n=34 настоящи пушачи, n=419 бивши пушачи). Популационният ФК анализ показва, че телесното тегло е значим ковариат, като се очаква по-малко от 20% промяна в AUC_{ss} на озимертиниб при граници на телесното тегло, съответно от 88 kg до 43 kg (95% до 5% квантили), в сравнение с AUC_{ss} за средно телесно тегло от 61 kg. Като се вземат предвид крайните стойности на телесното тегло от <43 kg до >88 kg, съотношенията на метаболит AZ5104 варират от 11,8% до 9,6%, докато тези на AZ7550 варират съответно от 12,8% до 8,1%. Въз основа на популационен ФК анализ, е установено, че серумният албумин е значим ковариат с очаквана промяна от <30% на AUC_{ss} на озимертиниб при граници на албумин съответно от 29 до 46 g/l (95% до 5% квантили) в сравнение с AUC_{ss} за медианата на изходна стойност на албумин от 39 g/l. Тези промени в експозицията, дължащи се на разлики в телесното тегло или в изходните стойности на албумина, не се считат за клинично значими.

Чернодробно увреждане

Озимертиниб се елиминира предимно през черния дроб. В едно клинично проучване, пациенти с различен вид на авансирал солиден тумор и с лека степен на чернодробно увреждане (Child Pugh A, среден скор =5,3; n=7) или умерена степен на чернодробно увреждане (Child Pugh B, среден скор =8,2; n=5) нямат увеличение в експозицията в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (n=10) след единична доза TAGRISSO 80 mg. Средното геометрично съотношение (90% CI) на AUC и C_{max} на озимертиниб е 63,3% (47,3; 84,5) и 51,4% (36,6; 72,3) при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане и 68,4% (49,6; 94,2) и 60,7% (41,6; 88,6) при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане, за метаболит AZ5104 AUC и C_{max} са 66,5% (43,4; 101,9) и 66,3% (45,3; 96,9) при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане и 50,9% (31,7; 81,6) and 44,0% (28,9; 67,1) при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение с експозицията при пациенти с нормална чернодробна функция. Въз основа на популационния ФК анализ, няма връзка между маркерите на чернодробната функция (ALT, AST, билирубин) и експозицията на озимертиниб. Маркерът за чернодробно увреждане серумен албумин показва ефект на озимертиниб върху ФК. В проведените клинични проучвания са изключвани пациенти с AST или ALT >2,5x над горната граница на нормата

(ГГН) или ако се дължат на подлежащо злокачествено заболяване, >5,0x над ГГН, или с общ билирубин >1,5x над ГГН. Въз основа на фармакокинетичен анализ на 134 пациенти с леко чернодробно увреждане, 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане и 1 216 пациенти с нормална чернодробна функция, експозициите на озимертиниб са подобни. Липсват данни относно пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

В клинично проучване, при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CL_{cr} 15 до под 30 ml/min; n=7) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (CL_{cr} по-голям или равен на 90 ml/min; n=8) след единична перорална доза 80 mg TAGRISSO има 1,85-кратно повишение на AUC (90% CI: 0,94, 3,64) и 1,19-кратно повишение на C_{max} (90% CI: 0,69, 2,07). Освен това въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на 593 пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (CL_{cr} 60 до под 90 ml/min), 254 пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (CL_{cr} 30 до под 60 ml/min), 5 пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CL_{cr} 15 до под 30 ml/min) и 502 пациенти с нормална бъбречна функция (по-голям или равен на 90 ml/min), експозициите на озимертиниб са подобни. Пациенти с CL_{cr} под или равен на 10 ml/min, не са включвани в клиничните проучвания.

Пациенти с метастази в мозъка

Изображения от позитронно-емисионна томография (PET) при положителни за EGFR мутация пациенти с НДРБД с мозъчни метастази (n=4) и здрави доброволци (n=7), на които са приложени микродозы [¹¹C]озимертиниб, показват че съотношението мозък/плазма (K_p) е подобно, и че [¹¹C]озимертиниб преминава бързо през кръвно-мозъчната бариера и се разпределя хомогенно във всички области на мозъка както при пациенти, така и при здрави доброволци.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Основните находки, наблюдавани при проучвания за токсичност с многократно прилагане при плъхове и кучета, включват атрофични, възпалителни и/или дегенеративни промени, засягащи епитела на роговицата (съпътствани от полупрозрачност и непрозрачност на роговицата при кучета, установени при офталмологичен преглед), СЧ тракт (включително езика), кожата, и мъжките и женските полови органи, и вторични промени в слезката. Тези находки възникват при плазмени концентрации, които са под наблюдаваните при пациенти на терапевтична доза от 80 mg. Находките, наблюдавани 1 месец след прилагането, до голяма степен са обратими в рамките на 1 месец от прекъсването му, с изключение на частично възстановяване на някои от промените на роговицата.

Дегенерация на влакната на лещата е установена в 104-седмичното проучване за канцерогенност при плъхове при експозиции 0,2 пъти AUC при препоръчителната клинична доза 80 mg веднъж дневно при хора. Помътняване на лещата е забелязано за първи път в седмица 52 от това проучване и показва постепенно повишение на честотата и тежестта с увеличаване продължителността на прилагане. Клиничното значение на тази находка не може да бъде изключено.

Озимертиниб преминава през интактна кръвно-мозъчна бариера при дългопашат макак (интравенозно приложение), плъх и мишка (перорално приложение).

Неклинични данни показват, че озимертиниб и неговият метаболит (AZ5104) инхибират h-ERG канала и ефектът на удължаване на QTc не може да бъде изключен.

Озимертиниб не предизвиква генетични увреждания при тестове *in vitro* и *in vivo*. Озимертиниб не показва канцерогенен потенциал при перорално приложение на Tg rasH2 трансгенни мишки в продължение на 26 седмици. Повишена честота на пролиферативни съдови лезии (ангиоматозна хиперплазия и хемангиом) в мезентериалните лимфни възли е наблюдавана в 104-седмичното проучване за канцерогенност при плъхове при експозиции 0,2 пъти AUC при препоръчителната клинична доза 80 mg веднъж дневно при хора, което е малко вероятно да има значение при хора.

Репродуктивна токсичност

Установени са дегенеративни промени в тестисите на плъхове и кучета, експонирани на озимертиниб в продължение на ≥ 1 месец, и понижение на мъжкия фертилитет при плъхове след експозиция на озимертиниб в продължение на 3 месеца. Тези находки са наблюдавани при клинично значими плазмени концентрации. Патологичните находки в тестисите на плъхове, наблюдавани 1 месец след приложението, са обратими. Не може, обаче, да се направи окончателно заключение относно обратимостта на тези лезии при кучета.

Въз основа на проучвания при животни, женският фертилитет може да бъде нарушен при лечение с озимертиниб. В проучванията на токсичността с многократно прилагане са наблюдавани повишена честота на анеструс, дегенерация на жълтите тела в яйчниците и изтъняване на епитела в матката и влагалището на плъхове, експонирани на озимертиниб в продължение на ≥ 1 месец при клинично значими плазмени концентрации. Находките в яйчниците, наблюдавани 1 месец след прилагането, са обратими. В проучване на женския фертилитет при плъхове, приложението на озимертиниб 20 mg/kg/дневно (приблизително равна на препоръчителна дневна клинична доза 80 mg) не показва ефект върху овулацията или върху броя на забременелите женски, но причинява ранна ембрионална смърт. Тези находки са доказателство за обратимост след прекъсване на дозата за 1 месец.

В модифицирано проучване на ембриофеталното развитие при плъхове, озимертиниб предизвиква ембриолеталност, когато се прилага на бременни плъхове преди ембрионната имплантация. Тези ефекти са наблюдавани при добре понесена от майките доза от 20 mg/kg, при която експозицията е равна на човешка експозиция в препоръчителната доза от 80 mg дневно (въз основа на общата AUC). Експозицията при дози от 20 mg/kg и по-високи по време на органогенезата предизвиква понижаване на феталните тегла, но не и нежелани ефекти по отношение на външната морфология и морфологията на вътрешните органи на фетусите. Когато озимертиниб се прилага на бременни женски плъхове през цялата бременност и след това през ранния лактационен период, има измерима експозиция на озимертиниб и неговите метаболити в кърмените плъхчета плюс понижаване на преживяемостта и нарушен растеж на малките (при дози от 20 mg/kg и по-високи).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Целулоза, микрокристална
Ниско субституирана хидроксипропил целулоза
Натриев стеарилфумарат

Таблетна обвивка

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (Е 171)
Макрогол 3350
Талк
Железен оксид, жълт (Е 172)
Железен оксид, червен (Е 172)
Железен оксид, черен (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани еднодозови блистери от алуминий/алуминий. Картонени кутии от 30 x 1 таблетки (3 блистера).

Перфорирани еднодозови блистери от алуминий/алуминий. Картонени кутии от 28 x 1 таблетки (4 блистера).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 филмирани таблетки
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 филмирани таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 2 февруари 2016 г.
Дата на последно подновяване: 24 март 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се оцени допълнително ефикасността на Tagrisso като монотерапия при адювантно лечение след пълна туморна резекция при възрастни пациенти с недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) стадий IV-IIIА, чиито тумори имат делеции в екзон 19 или субституиращи мутации в екзон 21 (L858R) на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), ПРУ трябва да предостави окончателните резултати от проучването ADAURA.	II тримесечие на 2024 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAGRISO 40 mg филмирани таблетки
озимертиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 40 mg озимертиниб (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tagrisso 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAGRISSE 80 mg филмирани таблетки
озимертиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 80 mg озимертиниб (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

30 x 1 филмирани таблетки

28 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tagrisso 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР (ПЕРФОРИРАН)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAGRISO 40 mg таблетки
озимертиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР (ПЕРФОРИРАН)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAGRISO 80 mg таблетки
озимертиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

TAGRISO 40 mg филмирани таблетки TAGRISO 80 mg филмирани таблетки озимертиниб (osimertinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, или фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява TAGRISO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете TAGRISO
3. Как да приемате TAGRISO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TAGRISO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява TAGRISO и за какво се използва

TAGRISO съдържа активното вещество озимертиниб, което принадлежи към група лекарства, наречени, инхибитори на протеин киназата, използвани за лечение на рак. TAGRISO се използва за лечение на възрастни с вид рак на белите дробове, наречен „недребноклетъчен рак на белите дробове“. Ако изследване покаже, че Вашият рак има някои промени (мутации) в ген, наречен „EGFR“ (рецептор на епидермалния растежен фактор), вероятно той ще се повлияе от лечение с TAGRISO. TAGRISO може да Ви се предпише:

- след пълно отстраняване на рака като следоперативно (адювантно) лечение или
- като първото лекарство, което получавате за Вашия рак, който се е разпространил в други части на тялото, или
- при някои обстоятелства, ако сте лекувани за рака преди с други лекарства инхибитори на протеин киназата.

Как действа TAGRISO

TAGRISO действа като блокира EGFR и може да помогне за забавянето или спирането на нарастването на рака на белите дробове. Той може също да помогне за намаляване на размера на тумора и предотвратяване на повторно развитие на тумора след отстраняването му чрез операция.

- Ако получавате TAGRISO след пълно отстраняване на рака, това означава, че Вашият рак съдържа дефекти в гена на EGFR, например „делеция в екзон 19“ или „субституираща мутация в екзон 21“.

- Ако TAGRISSO е първият инхибитор на протеин киназата, който получавате, това означава, че Вашият рак съдържа дефекти в гена EGFR, например „делеция в екзон 19“ или „субституираща мутация в екзон 21“.
- Ако Вашият рак прогресира, докато се лекувате с други лекарства инхибитори на протеин киназата, това означава, че той съдържа генен дефект, наречен „T790M“. Поради този дефект другите лекарства инхибитори на протеин киназата може вече да не действат.

Ако имате допълнителни въпроси относно действието на това лекарство или защо това лекарство Ви е предписано, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете TAGRISSO

Не приемайте TAGRISSO, ако:

- сте алергични (свръхчувствителни) към озимертиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако приемате жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете TAGRISSO.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете TAGRISSO, ако:

- сте страдали от възпаление на белите дробове (заболяване, наречено „интерстициална белодробна болест“);
- някога сте имали проблеми със сърцето – лекарят Ви може да иска да Ви проследява внимателно;
- сте имали проблеми с очите в миналото.

Ако нещо от горните случаи се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.

Кажете веднага на Вашия лекар, докато приемате това лекарство, ако:

- получите внезапно затруднение на дишането, придружено с кашлица или повишена температура.
- получите тежко белене на кожата.
- имате ускорен или неравномерен пулс, замаяване, световъртеж, дискомфорт в гърдите, недостиг на въздух и примаяване.
- имате сълзящи очи, чувствителност към светлина, болка в очите, зачервяване на очите или промени в зрението.
Вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4 за повече информация.
- развиете продължителна треска, образувате синини или по-лесно получавате кръвоизливи, нарастваща умора, бледа кожа и инфекция. Вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4 за повече информация.

Деца и юноши

TAGRISSO не е проучван при деца или юноши. Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и TAGRISSO

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва билкови лекарства и лекарства, получени без рецепта. Това се налага, защото TAGRISSO може да повлияе действието на някои

други лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят действието на TAGRISSO.

Кажете на Вашия лекар, преди да приемете TAGRISSO, ако приемате някое от следните лекарства:

Следните лекарства могат да намалят действието на TAGRISSO:

- Фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал – използвани при гърчове или припадъци.
- Рифабутин или рифампицин – използвани при туберкулоза (ТВ).
- Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство, използвано при депресия.

TAGRISSO може да повлияе действието на следните лекарства и/или да засили нежеланите реакции към тези лекарства:

- Розувастатин – използван за понижаване на холестерола.
- Таблетки за перорална хормонална контрацепция – използвани, за да предотвратят бременност.
- Бозентан – използван при белодробна хипертония.
- Ефавиренц и етравирин – използвани за лечение на ХИВ/СПИН.
- Модафинил – използван при нарушения на съня.
- Дабигатран – използван, за да предотврати нарушения в кръвосъсирването.
- Дигоксин – използван за неправилен сърдечен ритъм или други проблеми, свързани със сърцето.
- Алискирен – използван за високо кръвно налягане.

Ако приемате някои от лекарствата, изброени по-горе, кажете на Вашия лекар преди да приемете TAGRISSO. Вашият лекар ще обсъди с Вас подходящите възможности за лечение.

Бременност – информация за жени

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Ако забременеете по време на лечение, кажете веднага на лекаря Ви. Той ще реши заедно с Вас дали трябва да продължавате да приемате TAGRISSO.
- Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство. Ако сте способна да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция. Вижте „Контрацепция - информация за жени и мъже“ по-долу.
- Ако планирате да забременеете след приема на последната доза на това лекарство, посъветвайте се с Вашия лекар. Това се налага, защото известно количество от лекарството може да остане в организма Ви (вижте по-долу съвети за контрацепция).

Бременност – информация за мъже

- Ако Вашата партньорка забременее, докато приемате това лекарство, кажете веднага на Вашия лекар.

Контрацепция – информация за жени и мъже

Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението.

- TAGRISSO може да повлияе това, доколко добре действат пероралните контрацептиви. Обсъдете с Вашия лекар най-подходящите методи за контрацепция.
- TAGRISSO може да премине в спермата. Поради това е важно мъжете също да използват ефективна контрацепция.

Вие трябва да правите това също и след завършване на лечението с TAGRISSO:

- **Жени** – продължете да прилагате контрацепция в продължение на 2 месеца след това.
- **Мъже** – продължете да прилагате контрацепция в продължение на 4 месеца след това.

Кърмене

Не кърмете, докато приемате това лекарство. Това се налага, защото не е известно дали има риск за Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

TAGRISSE не повлиява или не оказва значимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

TAGRISSE съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате TAGRISSE

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

- Препоръчителната доза е една таблетка 80 mg всеки ден.
- Ако е необходимо, Вашият лекар може да понижи дозата Ви до една таблетка от 40 mg всеки ден.

Как да го приемате

- TAGRISSE се приема през устата. Глътнете таблетката цяла с вода. Не разтрошавайте, не разделяйте и не дъвчете таблетката.
- Приемайте TAGRISSE всеки ден по едно и също време.
- Може да приемате това лекарство със или без храна.

Ако имате затруднения с преглъщането на таблетката, може да я разбъркате във вода:

- Пуснете таблетката в чаша.
- Добавете 50 ml (около две трети от водна чаша) негазирана вода – не използвайте никакви други течности.
- Разбъркайте водата, докато таблетката се разпадне на много малки парченца - таблетката няма да се разтвори напълно.
- Изпийте веднага течността.
- За да се уверите, че сте приели цялото лекарство, изплакнете чашата старателно с други 50 ml вода и я изпийте.

Ако сте приели повече от необходимата доза TAGRISSE

Ако сте приели повече от обичайна си доза, свържете се веднага с Вашия лекар или най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете TAGRISSE

Ако забравите доза, вземете я веднага щом се сетите. Ако обаче остават по-малко от 12 часа до времето за следващата Ви доза, пропуснете забравената доза. Вземете следващата обичайна доза в определеното време.

Ако сте спрели приема на TAGRISSE

Не спирайте приема на това лекарство – говорете първо с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден толкова дълго, колкото лекарят Ви е предписал.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите следните сериозни нежелани реакции (вижте също и точка 2):

- Внезапно затруднение на дишането, придружено с кашлица или повишена температура - това може да бъде признак на възпаление на белите дробове (заболяване, наречено „интерстициална белодробна болест“). Повечето случаи могат да се лекуват, но някои случаи са довели до смърт. Вашият лекар може да пожелае да спре TAGRISSO, ако Вие получите тази нежелана реакция. Тази нежелана реакция е честа: тя може да засегне до 1 на 10 души.
- Синдром на Стивънс-Джонсън, който може да се прояви като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки по тялото, често с мехури в средата, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, предшествани от висока температура и грипозни симптоми. Тази нежелана реакция възниква рядко: може да засегне до 1 на 1 000 души.
- Промени в електрическата активност на сърцето (удължаване на QTc), като напр. ускорен и неравномерен пулс, замаяване, световъртеж, дискомфорт в гърдите, недостиг на въздух и припадане. Тази нежелана реакция възниква нечесто: може да засегне до 1 на 100 души.
- Ако получите сълзене на очите, чувствителност към светлина, болка в окото, зачервяване на очите или промени в зрението. Тази нежелана реакция възниква нечесто: може да засегне до 1 на 100 души.
- Заболяване на кръвта, наречено апластична анемия, когато костният мозък спира да произвежда нови кръвни клетки – признаците, сочещи към това заболяване на кръвта, може да включват продължителна треска, по-лесно образуване на синини или кръвене, повишена умора и намалена способност да се борите с инфекция. Тази нежелана реакция е рядка: може да засегне до 1 на 1000 души.
- Състояние, при което сърцето не изпомпва достатъчно кръв в един удар, както би трябвало, което може да доведе до задух, умора и подуване на глезените (подсказващо сърдечна недостатъчност или намалена фракция на изтласкване на лявата камера).

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите сериозните нежелани реакции, споменати по-горе.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Диария - тя може да се появи и да отзвучи по време на лечението. Кажете на Вашия лекар, ако диарията не преминава или се влошава.
- Проблеми с кожата и ноктите - признаците може да включват болка, сърбеж, сухота на кожата, обрив, зачервяване около ноктите на пръстите. Това е по-вероятно да настъпи в участъци, изложени на слънце. Редовното използване на средства за овлажняване на кожата и ноктите може да помогне те да се избегнат. Кажете на лекаря си, ако проблемите с кожата или ноктите Ви се влошат.
- Стоматит – възпаление на лигавицата на устата или образуване на язви в устата.
- Загуба на апетит.
- Понижение на броя на белите кръвни клетки (левкоцити, лимфоцити или неутрофили).
- Понижение на броя на тромбоцитите в кръвта.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене от носа (епистаксис).
- Изтъняване на косата (алопеция).
- Копривна треска (уртикария) - сърбящи, надигнати петна навсякъде по кожата, които може да бъдат розови или червени и с кръгла форма. Кажете на Вашия лекар, ако забележите тази нежелана реакция.
- Синдром ръка-крак – той може да включва зачервяване, подуване, усещане за изтръпване или парене с напукване на кожата на дланите и/или стъпалата.
- Увеличаване на вещество в кръвта, наречено креатинин (произвежда се в организма и се отстранява чрез бъбреците).
- Отклонения в резултата от кръвни изследвания за креатин фосфокиназа в кръвта (ензим, който се освобождава в кръвта, когато са увредени мускули).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Подобни на мишена лезии, които са кожна реакция, приличащи на пръстени (показателно за еритема мултиформе).
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата. Може да изглежда като насиняване или зачервяване на кожата, което не променя цвета си, когато се притисне (не избледнява).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Възпаление на мускулите, което може да доведе до мускулна болка или слабост.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате TAGRISSO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху фолиото на блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако опаковката е повредена или има признаци на отваряне. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа TAGRISSO

- Активното вещество е озимертиниб (като мезилат). Всяка филмирана таблетка 40 mg съдържа 40 mg озимертиниб. Всяка филмирана таблетка 80 mg съдържа 80 mg озимертиниб.

- Другите съставки са манитол, микрокристална целулоза, ниско субституирана хидроксипропил целулоза, натриев стеарилфумарат, поливинилов алкохол, титанов диоксид, макрогол 3350, талк, жълт железен оксид, червен железен оксид, черен железен оксид (вижте точка 2 „TAGRISSO съдържа натрий“).

Как изглежда TAGRISSO и какво съдържа опаковката

TAGRISSO 40 mg представляват бежови, филмирани, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, маркирани с “AZ” и “40” от едната страна и гладки от другата страна.

TAGRISSO 80 mg представляват бежови, филмирани, овални и двойноизпъкнали таблетки, маркирани с “AZ” и “80” от едната страна и гладки от другата страна.

TAGRISSO се доставя в блистери, съдържащи 30 x 1 филмирани таблетки, опаковани в картонени кутии, съдържащи 3 блистера по 10 таблетки всяка.

TAGRISSO се доставя в блистери, съдържащи 28 x 1 филмирани таблетки, опаковани в картонени кутии, съдържащи 4 блистера по 7 таблетки всяка.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 80 90 34100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>