

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAGRISSE 40 mg filmovertrukne tabletter

TAGRISSE 80 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TAGRISSE 40 mg tabletter

Hver tablet indeholder 40 mg osimertinib (som mesylat).

TAGRISSE 80 mg tabletter

Hver tablet indeholder 80 mg osimertinib (som mesylat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Denne medicin indeholder 0,3 mg natrium per 40 mg tablet og 0,6 mg natrium per 80 mg tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

TAGRISSE 40 mg tabletter

Beige, 9 mm rund, bikonveks tablet, præget med "AZ" og "40" på den ene side og uden prægning på den anden side.

TAGRISSE 80 mg tabletter

Beige, 7,25 x 14,5 mm oval, bikonveks tablet, præget med "AZ" og "80" på den ene side og uden prægning på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TAGRISSE som monoterapi er indikeret til:

- førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer.
- behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC.

4.2 Dosering og administration

Behandling med TAGRISSE skal igangsættes af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerbehandling.

Når det overvejes at anvende TAGRISSO bør EGFR-mutationsstatus i tumor eller plasmaprøver bestemmes under anvendelse af en valideret testmetode (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis er 80 mg osimertinib én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Hvis en TAGRISSO dosis glemmes, skal den tages, medmindre der er mindre end 12 timer til, næste dosis skal tages.

TAGRISSO kan tages med eller uden mad på samme tidspunkt hver dag.

Dosisjustering

Doseringsafbrydelse og/eller dosisreduktion kan være nødvendig på baggrund af individuel sikkerhed og tolerance. Hvis dosisreduktion er nødvendig, skal dosis reduceres til 40 mg én gang dagligt.

Retningslinjer for dosisreduktion på grund af bivirkninger/toksicitet kan ses i Tabel 1.

Tabel 1. Anbefalede dosisjusteringer for TAGRISSO

Målorgan	Bivirkning ^a	Dosisjustering
Lunge	Interstitiel lungesygdom (ILD)/ pneumonitis	Seponering af TAGRISSO (se pkt. 4.4)
Hjerte	QTc-interval over 500 msek på mindst 2 forskellige EKG'er	Afbryd TAGRISSO-behandlingen, indtil QTc-intervallet er under 481 msek eller vendt tilbage til <i>baseline</i> -niveau, hvis <i>baseline</i> -QTc er over eller lig med 481 msek. Genstart behandlingen med reduceret dosis (40 mg)
	Forlænget QTc-interval med tegn/symptomer på alvorlig arytmi	Permanent seponering af TAGRISSO
Andet	Bivirkning af grad 3 eller højere	Afbryd TAGRISSO-behandlingen i op til 3 uger
	Hvis en bivirkning af grad 3 eller højere forbedres til grad 0-2 efter afbrydelse af TAGRISSO i op til 3 uger	TAGRISSO kan genstartes ved samme dosis (80 mg) eller ved en lavere dosis (40 mg)
	Bivirkning af grad 3 eller højere, som ikke forbedres til grad 0-2 efter afbrydelse i op til 3 uger	Permanent seponering af TAGRISSO

^aNote: Intensiteten af kliniske bivirkninger klassificeret af *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* version 4.0.

EKG: Elektrokardiogram. QTc: QT-interval korrigeret for hjertefrekvens

Specielle populationer

Dosisjustering er ikke nødvendig på grund af patientens alder, vægt, køn, etnicitet eller rygestatus (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Baseret på kliniske studier, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) eller moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B). Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse, er dosisjustering ligeledes ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin \leq øvre normalgrænse (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller total-bilirubin $>$ 1,0-1,5 x ULN og en hvilken som helst ASAT) eller moderat nedsat leverfunktion (total-bilirubin fra 1,5-3,0 x ULN og en hvilken som helst ASAT). TAGRISSOs

sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Indtil flere data bliver tilgængelige, frarådes anvendelse til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Baseret på kliniske studier og farmakokinetiske populationsanalyser er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. TAGRISSOs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet [kreatininclearance (CLcr) mindre end 15 ml/min., beregnet efter Cockcrofts og Gaults formel], og hos patienter i dialyse. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

TAGRISSOs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse. Tabletten skal synkes hel med vand; den må ikke knuses, deles eller tygges.

Hvis patienten ikke er i stand til at synke tabletten, kan tabletten først opslæmmes i 50 ml vand uden kulsyre. Den skal lægges i vandet uden at blive knust, omrøres, indtil den er faldet hen, og blandingen straks synkes. Derefter skal yderligere et halvt glas vand hældes op for at sikre, at der ikke er nogen tabletrester tilbage, og dette skal straks synkes. Der må ikke tilsættes andre væsker.

Hvis administration via nasogastrisk sonde er nødvendig, skal ovenstående proces følges, men med brug af et volumen på 15 ml til den første suspension og 15 ml til at skylle efter med. Det resulterende volumen på 30 ml væske skal administreres i henhold til vejledningen fra fremstilleren af den nasogastriske sonde med passende efterskylninger. Suspensionen og efterskylningerne bør administreres inden for 30 minutter efter, tabletten er lagt i vandet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Perikon må ikke anvendes sammen med TAGRISSO (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Vurdering af EGFR-mutationsstatus

Når det overvejes at anvende TAGRISSO som behandling til lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, er det vigtigt at bestemme EGFR-mutationspositiv status. En valideret test skal udføres under anvendelse af enten tumor-DNA fra en vævsprøve eller cirkulerende tumor-DNA (ctDNA) fra en plasmaprøve.

Der må kun anvendes tests, der er påvist robuste, pålidelige og sensitive til bestemmelse af EGFR-mutationsstatus af tumorafledt DNA (fra en vævs- eller plasmaprøve).

Positiv bestemmelse af EGFR-mutationsstatus, hvor der enten er anvendt en vævsbaseret eller en plasmabaseret test, indikerer egnethed for behandling med TAGRISSO. Hvis der anvendes en plasmabaseret ctDNA-test, og resultatet er negativt, anbefales det så vidt muligt at følge op med en vævsbaseret test på grund af potentialet for falsk negative resultater ved en plasmabaseret test.

Interstitiel lungesygdom (ILD)

Svær, livstruende eller dødelig interstitiel lungesygdom (ILD) eller ILD-lignende bivirkninger (fx pneumonitis) er observeret hos patienter behandlet med TAGRISSO i kliniske studier. De fleste tilfælde blev bedre eller gik over ved afbrydelse af behandlingen. Patienter med ILD i anamnesen,

lægemiddelinduceret ILD, steroidkrævende strålingspneumonitis eller anden evidens for klinisk aktiv ILD blev udelukket fra de kliniske studier (se pkt. 4.8).

Interstitiel lungesygdom (ILD) eller ILD-lignende bivirkninger (f.eks. pneumonitis) blev rapporteret hos 3,9 % og var dødelig hos 0,4 % af de 1.142 patienter, som fik TAGRISSO i FLAURA- og AURA-studierne. Forekomsten af ILD var 10,4 % hos patienter af japansk etnicitet, 1,8 % hos patienter af asiatisk etnicitet og 2,8 % hos ikke-asiatiske patienter (se pkt. 4.8).

Alle patienter med akut opståen og/eller uforklarlig forværring af lungesygtomer (dyspnø, hoste, feber) skal undersøges nøje for at udelukke ILD. Behandlingen med dette lægemiddel skal afbrydes, mens symptomerne undersøges. Hvis ILD bliver diagnosticeret, skal TAGRISSO seponeres, og passende behandling indledes efter behov. Genoptagelse af TAGRISSO bør kun overvejes efter nøje overvejelse af fordele og risici for den enkelte patient.

Stevens-Johnsons syndrom

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS) i forbindelse med behandling med TAGRISSO. Før behandlingen indledes, skal patienterne informeres om tegn og symptomer på SJS. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på SJS, skal TAGRISSO straks afbrydes eller seponeres.

Forlænget QTc-interval

Forlænget QTc-interval forekommer hos patienter, der er i behandling med TAGRISSO. Forlænget QTc-interval kan medføre en øget risiko for ventrikulære takyarytmier (fx torsades de pointes) eller pludselig død. Der blev ikke rapporteret tilfælde af arytmier i FLAURA- eller AURA-studierne (se pkt. 4.8). Patienter med klinisk betydningsfulde anormaliteter i rytme og ledning målt ved hvilende elektrokardiogram (EKG) (fx QTc-interval over 470 ms) blev udelukket fra disse studier (se pkt. 4.8).

Når det er muligt, skal osimertinib undgås til patienter med medfødt langt QT-syndrom. Regelmæssig monitorering med elektrokardiogram (EKG) og elektrolytter bør overvejes hos patienter med kongestivt hjertesvigt eller elektrolytforstyrrelser og hos patienter, som tager lægemidler, der er kendt for at forlænge QTc-intervallet. Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som udvikler QTc-interval over 500 msek målt på mindst 2 forskellige EKG, indtil QTc-intervallet er under 481 msek eller tilbage til *baseline*-niveau, hvis QTc-intervallet er over eller lig med 481 msek; genstart TAGRISSO-behandlingen med en reduceret dosis som beskrevet i Tabel 1. Osimertinib bør seponeres permanent hos patienter, som udvikler forlænget QTc-intervallet i kombination med noget af følgende: Torsades de pointes, polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arytmie.

Ændringer i hjertets kontraktilitet

I kliniske studier forekom der fald i venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF) ≥ 10 procentpoint, og et fald til under 50 % optrådte hos 3,9 % (35/908) af de patienter, der blev behandlet med TAGRISSO, og hvor der forelå *baseline*-LVEF og mindst én opfølgende vurdering. Hos patienter med kardielle risikofaktorer eller sygdomme, der kan påvirke LVEF, bør kardiell monitorering, herunder vurdering af LVEF ved *baseline* og under behandlingen, overvejes. Hos patienter, der udvikler relevante kardielle symptomer under behandlingen, bør kardiell monitorering, herunder LVEF-vurdering, overvejes.

Keratitis

Keratitis blev rapporteret hos 0,7 % (n=8) af de 1.142 patienter, der blev behandlet med TAGRISSO i FLAURA- og AURA-studierne. Patienter med symptomer, der kunne tyde på keratitis, såsom akut opståen eller forværring af okulær inflammation, tåreflåd, lysfølsomhed, sløret syn, øjensmerter og/eller røde øjne, skal straks henvises til en øjenlæge (se pkt. 4.2, tabel 1).

Alder og legemsvægt

Ældre patienter (>65 år) eller patienter med en lav legemsvægt (<50 kg) kan have øget risiko for at udvikle bivirkninger af grad 3 eller højere. Tæt monitorering er anbefalet til disse patienter (se pkt. 4.8).

Natrium

Denne medicin indeholder <1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg eller 80 mg tablet, dvs. den er i det væsentlige "natriumfri".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Potente CYP3A4-induktorer kan nedsætte eksponeringen af osimertinib. Osimertinib kan øge eksponeringen af brystcancerresistent protein (BCRP) og P-glykoprotein (P-gp) substrater.

Aktive substanser, der kan øge plasmakoncentrationen af osimertinib

In vitro-studier har vist, at fase I-metaboliseringen af osimertinib hovedsageligt sker via CYP3A4 og CYP3A5. I et klinisk farmakokinetisk studie med patienter havde samtidig administration af 200 mg itraconazol to gange dagligt (en potent CYP3A4-hæmmer) ingen klinisk signifikant indvirkning på eksponeringen af osimertinib (areal under kurven (AUC) steg med 24 %, og C_{\max} faldt med 20 %). Derfor er det sandsynligt, at CYP3A4-hæmmere ikke påvirker eksponeringen af osimertinib. Der er ikke identificeret andre katalyserende enzymer.

Aktive substanser, der kan nedsætte plasmakoncentrationen af osimertinib

I et klinisk farmakokinetisk studie med patienter blev *steady state*-AUC af osimertinib reduceret med 78 % ved samtidig administration af rifampicin (600 mg dagligt i 21 dage). Ligeledes faldt eksponeringen af metabolit AZ5104 med 82 % for AUC og 78 % for C_{\max} . Det anbefales at undgå samtidig brug af potente CYP3A-induktorer (fx phenytoin, rifampicin og carbamazepin) og TAGRISSO. Moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) kan ligeledes nedsætte osimertinibeksponeringen og bør anvendes med forsigtighed eller om muligt undgås. Der er ingen kliniske data tilgængelige til at anbefale justering af TAGRISSO-dosis. Samtidig anvendelse af perikon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Virkning af syrenedsættende substanser på osimertinib

I et klinisk farmakokinetisk studie resulterede samtidig administration af omeprazol ikke i klinisk relevante ændringer i osimertinibeksponeringen. Mavesyremodificerende midler kan anvendes sammen med TAGRISSO uden restriktioner.

Aktive substanser, hvis plasmakoncentration kan ændres af TAGRISSO

Baseret på *in vitro*-studier er osimertinib en kompetitiv hæmmer af BCRP-transportører.

I et klinisk farmakokinetisk studie øgede samtidig administration af TAGRISSO og rosuvastatin (sensitivt BCRP-substrat) AUC og C_{\max} af rosuvastatin med henholdsvis 35 % og 72 %. Patienter, der samtidig tager medicin, hvis eksponering er afhængig af BCRP, og som har et snævert terapeutisk indeks, bør monitoreres nøje for tegn på ændret tolerance for det samtidige medikament på grund af øget eksponering under behandling med TAGRISSO (se pkt. 5.2).

I et klinisk farmakokinetisk studie reducerede samtidig administration af TAGRISSO og simvastatin (sensitivt CYP3A4-substrat) AUC og C_{\max} af simvastatin med henholdsvis 9 % og 23 %. Disse ændringer er små, og det er ikke sandsynligt, at de er klinisk relevante. Kliniske farmakokinetiske interaktioner med CYP3A4-substrater er usandsynlige. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for nedsat eksponering for hormonelle kontrceptiva.

I et klinisk pregnane-X-receptor (PXR)-interaktionsstudie viste co-administration af TAGRISSO med fexofenadin (P-gp substrat) en øgning i fexofenadins AUC og C_{\max} med henholdsvis 56 % (90 % CI 35, 79) og 76 % (90 % CI 49, 108) efter en enkelt dosis og 27 % (90 % CI 11, 46) og 25 % (90 % CI 6, 48) ved *steady state*. Patienter, der samtidig tager medicin med disposition afhængig af P-gp og med smalt terapeutisk indeks (f.eks. digoxin, dabigatran, aliskiren) bør overvåges nøje for tegn på ændret tolerabilitet som følge af øget eksponering af samtidig behandling med TAGRISSO (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Antikonception hos mænd og kvinder

Fertile kvinder skal informeres om at undgå at blive gravide under behandling med TAGRISSO. Patienterne skal informeres om at anvende effektiv antikonception i følgende tidsrum efter afsluttet behandling med dette lægemiddel: mindst 2 måneder for kvinder og mindst 4 måneder for mænd. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for nedsat eksponering for hormonelle kontrceptiva.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af osimertinib til gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (embryoletalitet, nedsat fostervækst og neonatal død, se pkt. 5.3). Baseret på virkningsmekanismen og prækliniske data kan osimertinib forårsage fosterskader, hvis det gives til en gravid kvinde. TAGRISSO må ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med osimertinib.

Amning

Det vides ikke, om osimertinib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Der er utilstrækkelig information om udskillelse af osimertinib eller dets metabolitter i mælken hos dyr. Osimertinib og dets metabolitter blev imidlertid påvist hos det diende afkom, og der var negativ indvirkning på afkommets vækst og overlevelse (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede barn. Amning bør afbrydes under behandling med TAGRISSO.

Fertilitet

Der er ingen data om TAGRISSOs indvirkning på fertiliteten hos mennesker. Resultater fra dyrestudier har vist, at osimertinib har indvirkning på kønsorganer hos hanner og hunner og kan forringe fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

TAGRISSO påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Studier hos EGFR-mutationspositive NSCLC-patienter

De nedenfor beskrevne data viser eksponering for TAGRISSO hos 1.142 patienter med EGFR-mutationspositiv ikke-småcellet lungecancer. Disse patienter fik TAGRISSO i en dosis på 80 mg dagligt i to randomiserede fase 3-studier (FLAURA, første linje og AURA3 kun som anden linje), to enkeltarmede studier (AURAex og AURA2, anden linje eller højere) og et fase 1-studie (AURA1, første linje eller højere) (se pkt. 5.1). Alvorligheden af de fleste bivirkninger var af grad 1 eller 2. De hyppigst rapporterede bivirkninger var diarré (49 %) og udslæt (47 %). Bivirkninger af grad 3 og grad 4 på tværs af de 2 studier var henholdsvis 9,7 % og 0,9 %. Hos patienter, der blev behandlet med TAGRISSO 80 mg én gang dagligt, blev dosis reduceret hos 2,1 % af patienterne på grund af bivirkninger. Hos 4,3 % af patienterne blev behandlingen seponeret på grund af bivirkninger.

Patienter med ILD i anamnesen, lægemiddelinduceret ILD, strålepneumonitis, der krævede steroidbehandling, eller med påvist klinisk aktiv ILD blev udelukket fra de kliniske studier. Patienter med klinisk betydende anormaliteter i rytme og overledning, målt ved hvile-elektrokardiogram (EKG) (f.eks. QTc-interval længere end 470 ms), blev udelukket fra disse studier. Patienternes LVEF blev evalueret ved screening og derefter hver 12. uge.

Bivirkninger i tabelform

Om muligt er bivirkningerne i tabel 2 blevet tillagt bivirkningsfrekvenserne på basis af hyppigheden i sammenlignelige bivirkningsrapporter i et puljet datasæt fra 1.142 EGFR-mutationspositive

NSCLC-patienter, som fik TAGRISSO i en dosis på 80 mg dagligt i FLAURA, AURA3-, AURAex-, AURA2 og AURA1-studierne.

Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse (SOC) i MedDRA. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter frekvens med de hyppigste bivirkninger først. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Derudover er den tilhørende frekvenskategori for hver bivirkning anført, baseret på CIOMS III-konventionen og defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger indberettet i FLAURA- og AURA-studierne^a

MedDRA SOC	MedDRA-term	CIOMS-beskrivelse/ samlet frekvens (alle CTCAE-grader) ^b	Frekvens af CTCAE-grad 3 eller højere
Luftveje, thorax og mediastinum	Interstitiel lungesygdom ^c	Almindelig (3,9 %) ^d	1,5 %
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig (49 %)	1,2 %
	Stomatitis	Meget almindelig (20 %)	0,2 %
Øjne	Keratitis ^e	Ikke almindelig (0,7 %)	0,1 %
Hud og subkutane væv	Udslæt ^f	Meget almindelig (47 %)	0,9 %
	Tør hud ^g	Meget almindelig (33 %)	0,1 %
	Paronychion ^h	Meget almindelig (31 %)	0,3 %
	Pruritus ⁱ	Meget almindelig (17 %)	0,1 %
	Erythema multiforme ^j	Ikke almindelig (0,35 %)	0 %
	Stevens-Johnsons syndrom ^k	Sjælden (0,02 %)	
	Kutan vaskulitis ^l	Ikke almindelig (0,26 %)	
Undersøgelser	Forlænget QTc-interval ^m	Ikke almindelig (0,9 %)	
(Fund baseret på testresultater præsenteret som skift af CTCAE-grad)	Nedsat antal trombocytter ⁿ	Meget almindelig (54 %)	1,6 %
	Nedsat antal leukocytter ⁿ	Meget almindelig (68 %)	1,5 %
	Nedsat antal lymfocytter ⁿ	Meget almindelig (67 %)	7,2 %
	Nedsat antal neutrofilocytter ⁿ	Meget almindelig (35 %)	4,1 %

^a Data er kumulative fra FLAURA og AURA (AURA3, AURAex, AURA2 og AURA1)-studierne; kun bivirkninger hos patienter, der fik mindst én dosis TAGRISSO som deres randomiserede behandling, er medtaget.

^b *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 4.0.

^c Inkluderer tilfælde rapporteret inden for termgruppen: Interstitiel lungesygdom, pneumonitis.

^d Der blev indberettet 5 tilfælde af CTCAE-grad 5 (dødelige).

- ^e Inkluderer tilfælde rapporteret inden for termgruppen: Keratitis, punktat keratitis, corneaerosion, defekt i corneapepitelet.
- ^f Inkluderer tilfælde rapporteret inden for termgruppen udslæt: Udslæt, generaliseret udslæt, erytematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pustuløst udslæt, pruritisk udslæt, vesikulært udslæt, follikulært udslæt, erytem, folliculitis, akne, dermatitis, acneiform dermatitis, medikamentelt udslæt, huderosion.
- ^g Inkluderer tilfælde rapporteret inden for termgruppen: Tør hud, hudfissurer, xerose, eksem, xeroderma.
- ^h Inkluderer tilfælde rapporteret inden for termgruppen: Neglelejesygdom, neglelejeinflammation, neglelejeinfektion, neglemisfarvning, neglepigmentering, neglesygdom, negletoksicitet, negledystrofi, negleinfektion, negleriller, neglesmerter, onykoklase, onykolyse, onykomadose, onykomalacia, paronychion.
- ⁱ Inkluderer tilfælde rapporteret inden for termgruppen: Pruritus, generaliseret pruritus, øjenlågspuritus.
- ^j Fire ud af 1142 patienter i AURA og FLAURA studierne rapporterede erythema multiforme. Der er også modtaget postmarketing rapporter om erythema multiforme, heriblandt 7 rapporter fra et postmarketing overvågningsstudie (N=3578).
- ^k Et tilfælde blev rapporteret i et postmarketingstudie, og hyppigheden er afledt af FLAURA- og AURA-studiet og postmarketingstudiet (N=4720).
- ^l Estimeret frekvens. Den øvre grænse for 95 % CI for punkttestimatet er 3/1142 (0,26 %).
- ^m Repræsenterer forekomsten af patienter, som havde QTcF-forlængelse >500 msek.
- ⁿ Repræsenterer forekomsten af laboratoriefund, ikke af rapporterede bivirkninger.

Sikkerhedsfund i de enkeltarmede fase 2-studier (AURAex og AURA2) var generelt i overensstemmelse med dem, der blev observeret i TAGRISSO-armen i AURA3. Der blev ikke observeret nogen yderligere eller uventet toksicitet, og bivirkningerne var afstemt i type, sværhedsgrad og frekvens.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Interstitiel lungesygdom (ILD)

I FLAURA- og AURA-studierne var forekomsten af ILD 10,4 % hos patienter af japansk etnicitet, 1,8 % hos patienter af ikke-japansk asiatisk etnicitet og 2,8 % hos ikke-asiatiske patienter. Mediantiden til indtræden af ILD eller ILD-lignende bivirkninger var 85 dage (se pkt. 4.4).

Forlænget QTc-interval

Af de 1.142 patienter i FLAURA- og AURA-studierne behandlet med TAGRISSO 80 mg havde 0,9 % (n=10) QTc længere end 500 msek, og 3,6 % (n=41) havde en stigning i forhold til *baseline*-QTc på mere end 60 msek. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse af TAGRISSO forudsagde, at forlængelsen af QTc-intervallet er koncentrationsafhængig. Der blev ikke indberettet tilfælde af QTc-relateret arythmi i FLAURA- eller AURA-studierne (se pkt. 4.4 og 5.1).

Gastrointestinale bivirkninger

I FLAURA- og AURA-studierne blev diarré rapporteret hos 49 % af patienterne, hvoraf 39 % var grad 1-tilfælde, 8,0 % grad 2 og 1,2 % grad 3; der blev ikke rapporteret grad 4 eller 5 tilfælde. Dosisreduktion var nødvendig hos 0,2 % af patienterne og doseringsafbrydelse hos 1,4 %. Ét tilfælde (0,1 %) medførte seponering. I FLAURA og AURA3 var mediantiden til indtræden henholdsvis 19 dage og 22 dage, og medianvarigheden af grad 2-tilfælde var henholdsvis 19 dage og 6 dage.

Hæmatologiske tilfælde

Tidlige reduktioner i medianlaborietorieltællinger af leukocytter, lymfocytter, neutrofilocytter og blodplader er observeret hos patienter behandlet med TAGRISSO. De stabiliseredes over tid og forblev derefter over den nedre grænse for normal. Bivirkningerne leukopeni, lymfopeni, neutropeni og trombocytopeni er blevet rapporteret, hvoraf de fleste var af lette eller moderat sværhedsgrad og ikke medførte dosisafbrydelser.

Ældre

I FLAURA og AURA3 (N=1.142) var 43 % af patienterne ≥ 65 år, og 13 % var ≥ 75 år. Sammenlignet med yngre forsøgspersoner (<65) rapporterede flere af forsøgspersonerne ≥ 65 år bivirkninger, der medførte dosisjustering af studiemedicinen (doseringsafbrydelse eller nedsat dosis) (13,4 % *versus* 7,6 %). Typen af rapporterede bivirkninger var ens uanset alder. Ældre patienter rapporterede flere bivirkninger af grad 3 eller højere i sammenligning med yngre patienter (13,4 % *versus* 9,3 %). Der blev ikke observeret nogen overordnet forskel i virkning mellem disse forsøgspersoner og yngre forsøgspersoner. Der blev observeret et konsistent mønster i sikkerheds- og virkningsresultater i analysen af fase 2-AURA-studierne.

Lav legemsvægt

Patienter med lav legemsvægt (<50 kg), som fik TAGRISSO 80 mg, rapporterede højere frekvens af grad ≥ 3 bivirkninger (52 % versus 35 %) og QTc-forlængelse (14 % versus 4 %) end patienter med højere legemsvægt (≥ 50 kg).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier med TAGRISSO blev et begrænset antal patienter behandlet med daglige doser TAGRISSO på op til 240 mg uden dosisbegrænsende toksicitet. I disse studier oplevede patienter, som blev behandlet med daglige TAGRISSO-doser på 160 mg og 240 mg, en stigning i hyppighed og sværhedsgrad af en række typiske EGFR TKI-inducerede bivirkninger (primært diarré og hududslæt) sammenlignet med 80 mg-dosen. Der er begrænset erfaring med utilsigtet overdosering hos mennesker. Alle tilfælde var isolerede hændelser hos patienter, der ved en fejl har taget en ekstra daglig dosis af TAGRISSO, uden nogen kliniske konsekvenser.

Der er ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering med TAGRISSO. Ved mistanke om overdosering bør TAGRISSO seponeres og symptomatisk behandling indledes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01XE35.

Virkningsmekanisme

Osimertinib er en tyrosinkinasehæmmer (TKI). Det er en irreversibel hæmmer af epidermal vækstfaktor-receptorer (EGFR'er) med sensibiliseringsmutationer (EGFRm) og TKI-resistensmutation T790M.

Farmakodynamisk virkning

In vitro-studier har vist, at osimertinib er højpotent og har hæmmende aktivitet mod EGFR i en række klinisk relevante cellelinjer med ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med EGFR-sensibiliseringsmutation og T790M-mutation (tilsyneladende IC_{50} 'er fra 6 nM til 54 nM over for phospho-EGFR). Dette medfører hæmning af cellevækst, mens der er vist signifikant lavere aktivitet mod EGFR i vildtype-cellelinjer (tilsyneladende IC_{50} 'er fra 480 nM til 1,8 μ M mod phospho-EGFR). *In vivo* oral administration af osimertinib medførte tumorskrumpning i både EGFRm- og T790M-NSCLC i xenograft-lungecancermodeller og lungecancermodeller med transgene mus.

Kardiel elektrofysiologi

TAGRISSOs potentielle forlængelse af QTc-intervallet blev vurderet hos 210 patienter, som fik 80 mg osimertinib dagligt i AURA2. Serie-EKG'er blev indsamlet efter en enkelt dosis og ved *steady state* for at vurdere osimertinibs indvirkning på QTc-intervallet. Ved en dosis på 80 mg forudsagde en farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse en lægemiddelrelateret forlængelse af QTc-intervallet på 14 msek med en øvre grænse på 16 msek (90 % KI).

Klinisk virkning og sikkerhed

Tidligere ubehandlet EGFR-mutationspositiv lokalt fremskreden eller metastaserende NSCLC – FLAURA

Virkning og sikkerhed med TAGRISSO til behandling af patienter med EGFR-mutationspositiv lokalt fremskreden NSCLC, der ikke er egnet til kurativ kirurgi eller strålebehandling, eller metastatisk NSCLC, som ikke tidligere havde fået systemisk behandling for fremskreden sygdom, blev påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret studie (FLAURA). Tumorvævsprøver fra patienter skulle have en af de to almindelige EGFR-mutationer, der vides at være associeret med EGFR TKI-sensitivitet (Ex19del eller L858R), identificeret ved lokal eller central testning.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten at få TAGRISSO (n=279, 80 mg oralt en gang daglig) eller EGFR TKI-komparator (n=277; gefitinib 250 mg oralt en gang daglig eller erlotinib 150 mg oralt en gang daglig). Randomiseringen blev stratificeret efter EGFR-mutationstype (Ex19del eller L858R) og etnicitet (asiatisk eller ikke-asiatisk). Patienterne fik studiemedicin indtil behandlingsintolerance eller investigator fastslog, at patienten ikke længere havde en klinisk fordel. For patienter, der fik EGFR TKI-komparator, blev post-progressionsskifte til open-label TAGRISSO tilladt, forudsat at tumorprøver blev testet positive for T790M-mutationen. Det primære virknings-endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af investigator.

Den samlede undersøgelsespopulations demografiske og sygdomskaraktistika ved *baseline* var: medianalder 64 år (interval 26-93 år), ≥ 75 år (14 %), kvinder (63 %), kaukasere (36 %), asiater (62 %), aldrig røget (64 %), Verdenssundhedsorganisationens (WHO) performance status på 0 eller 1 (100 %), metastatisk knoglesygdom (36 %), ekstra thorakal viscerale metastaser (35 %), CNS-metastaser (21 %, identificeret ved CNS-læsiionssted ved *baseline*, anamnese og/eller tidligere kirurgi og/eller tidligere strålebehandling for CNS-metastaser).

TAGRISSO viste en klinisk betydningsfuld og statistisk signifikant forbedring i PFS sammenlignet med EGFR TKI-komparator (henholdsvis median 18,9 måneder og 10,2 måneder, HR=0,46, 95 % CI: 0,37, 0,57; P<0,0001). Effektrésultatene fra FLAURA, ud fra investigators vurdering, er opsummeret i tabel 3, og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 1. Den endelige analyse af den samlede overlevelse (OS, 58 % modenhed) udviste en statistisk signifikant forbedring med en HR på 0,799 (95,05 % CI: 0,641, 0,997) og en klinisk betydningsfuld længere median overlevelsestid hos patienter, der blev randomiseret til TAGRISSO sammenlignet med EGFR TKI-komparator (tabel 3 og figur 2). En større andel af patienter behandlet med TAGRISSO var i live efter 12, 18, 24 og 36 måneder (henholdsvis 89 %, 81 %, 74 % og 54 %) sammenlignet med patienter behandlet med EGFR TKI-komparator (henholdsvis 83 %, 71 %, 59 % og 44 %). Analyse af post-progressionsendepunkter viste, at PFS-fordelen var bevaret gennem efterfølgende behandlingsforløb.

Tabel 3. Effektrésultater fra FLAURA efter investigators vurdering

Effektparameter	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib) (N=277)
Progressionsfri overlevelse		
Antal hændelser (62 % modenhed)	136 (49)	206 (74)
Median, måneder (95 % CI)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
HR (95 % CI) ; P-værdi	0,46 (0,37, 0,57); P < 0,0001	
Samlet overlevelse		

Antal dødsfald, (58 % modenhed)	155 (56)	166 (60)
Median OS i måneder (95 % CI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95,05 % CI); P-værdi	0,799 (0,641, 0,997); P=0,0462 [†]	
Objektiv responsrate^{*1}		
Antal med respons (n), responsrate (95 % CI)	223 80 % (75, 85)	210 76 % (70, 81)
Oddsratio (95 % CI); P-værdi	1,3 (0,9, 1,9); P=0,2421	
Responsvarighed (DoR)[*]		
Median, måneder (95 % CI)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
Anden PFS efter start af første efterfølgende behandling (PFS2)		
Antal patienter med anden progression (%)	73 (26)	106 (38)
Median PFS2, måneder (95 % CI)	NC (23,7, NC)	20,0 (18,0, NC)
HR (95 % CI); P-værdi	0,58 (0,44, 0,78); P=0,0004	
Tid fra randomisering til første efterfølgende behandling eller død (TFST)		
Antal patienter, der fik første efterfølgende behandling eller afgik ved døden (%)	115 (41)	175 (63)
Median TFST, måneder (95 % CI)	23,5 (22,0, NC)	13,8 (12,3, 15,7)
HR (95 % CI); P-værdi	0,51 (0,40, 0,64); P<0,0001	
Tid fra randomisering til anden efterfølgende behandling eller død (TSST)		
Antal patienter, der fik anden efterfølgende behandling eller afgik ved døden (%)	75 (27)	110 (40)
Median TSST, måneder (95 % CI)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
HR (95 % CI); P-værdi	0,60 (0,45, 0,80); P=0,0005	

HR=Hazard ratio; CI=Konfidensinterval, NC=Ikke muligt at beregne

PFS-, ORR-, DoR- og PFS2-resultater er baseret på RECIST-investigatordvurdering

*Baseret på ikke bekræftede responser

Median opfølgningstid var 15,0 måneder for patienter, der fik TAGRISSO, og 9,7 måneder for patienter, der fik EGFR TKI-komparator

Median opfølgningstid for overlevelse var 35,8 måneder for patienter, der fik TAGRISSO, og 27,0 måneder for patienter, der fik EGFR TKI-komparator.

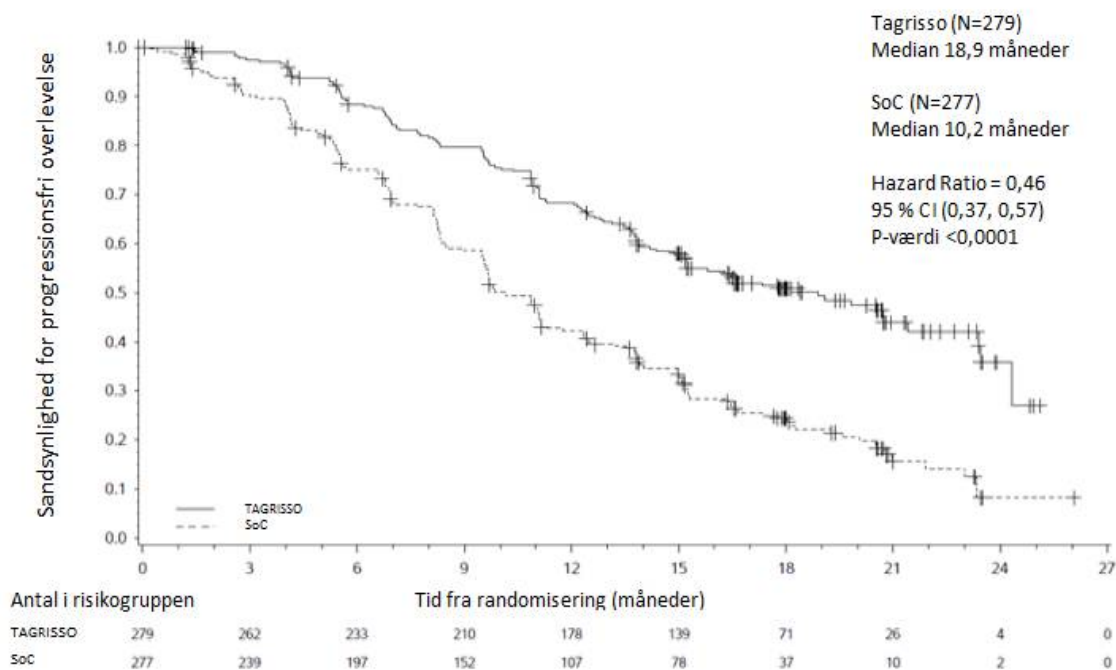
PFS-, ORR-, DoR-, PFS2-, TFST- og TSST-resultater er fra data med skæringsdato den 12. juni 2017. OS-resultater er fra data med skæringsdato den 25. juni 2019.

En HR < 1 favoriserer TAGRISSO, en oddsratio på >1 favoriserer TAGRISSO

† Justeret for en interimanalyse (25 % modenhed), en p-værdi < 0,0495 krævedes for at opnå statistisk signifikans

¹ ORR-resultater fra Blinded Independent Central Review (BICR) var i overensstemmelse med det, der blev rapporteret via investigatordvurdering; ORR ved BICR-vurdering var 78 % (95 % CI: 73, 83) for TAGRISSO og 70 % (95 % CI: 65, 76) for EGFR TKI-komparator.

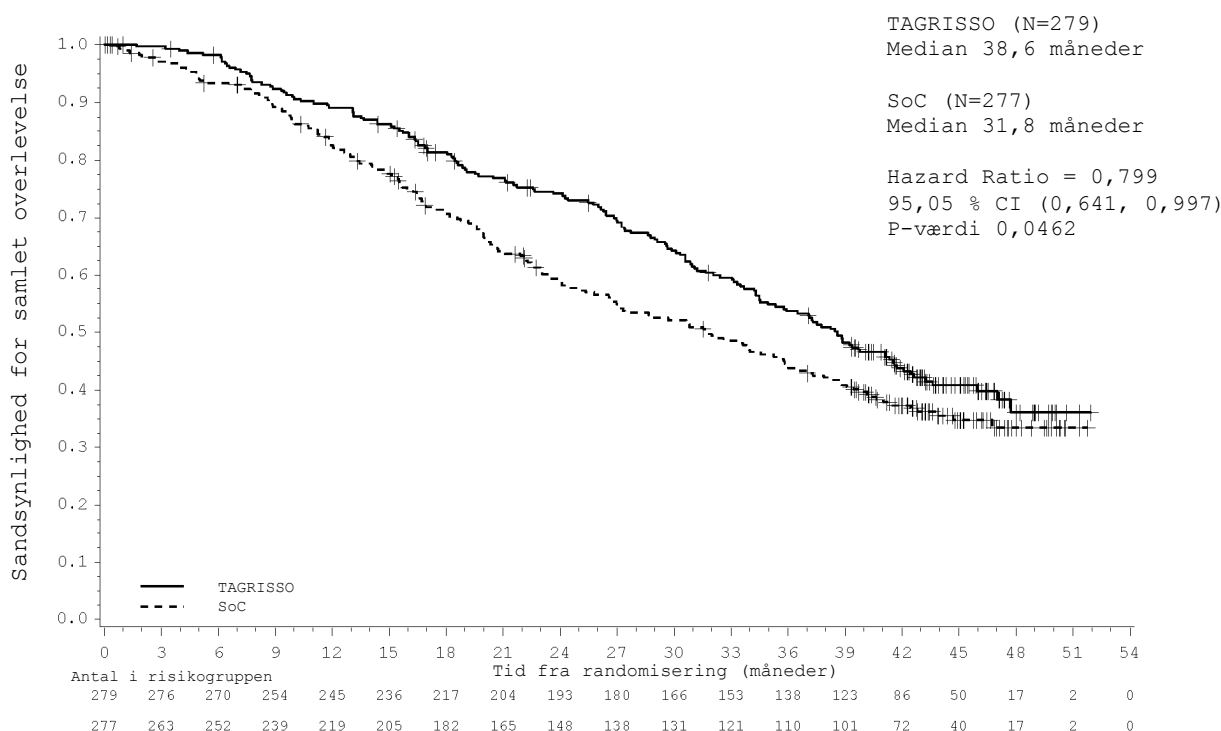
Figur 1. Kaplan-Meier-kurver over progressionsfri overlevelse vurderet af investigator i FLAURA



+ Censurerede patienter.

Tallene i bunden af figuren viser antal patienter i risikogruppen.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse i FLAURA



+ Censurerede patienter.

Tallene i bunden af figuren viser antal patienter i risikogruppen.

PFS-fordelen ved TAGRISSO sammenlignet med EGFR TKI-komparator var konsistent på tværs af alle foruddefinerede undergrupper, der blev analyseret, herunder etnicitet, alder, køn, rygehistorik, CNS-metastasestatus ved indtrædelse i studiet og EGFR-mutationstype (Exon 19-deletion eller L858R).

CNS-metastase-effektdata fra FLAURA-studiet

Patienter med CNS-metastaser, der ikke krævede steroider, og med stabil neurologisk status i mindst to uger efter afsluttet definitiv og steroid-behandling, var kvalificerede til at blive randomiseret til FLAURA-studiet. Af 556 patienter havde 200 patienter tilgængelige *baseline*-hjernescanninger. En BICR-vurdering af disse scanninger resulterede i en undergruppe på 128/556 (23 %) patienter med CNS-metastaser, og disse data er opsummeret i tabel 4. CNS-effekt ved RECIST v1.1 i FLAURA viste en statistisk signifikant forbedring i CNS PFS (HR=0,48, 95 % CI: 0,26, 0,86; P=0,014).

Tabel 4. CNS-effekt iht. BICR hos patienter med CNS-metastaser ved en *baseline*-hjernescanning i FLAURA

Effektparameter	TAGRISSO N=61	EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib) N=67
CNS progressionsfri overlevelse¹		
Antal hændelser (%)	18 (30)	30 (45)
Median, måneder (95 % CI)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)
HR (95 % CI); P-værdi	0,48 (0,26, 0,86); P=0,014	
CNS-progressionsfri og i live efter 6 måneder (%) (95 % CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)

CNS-progressionsfri og i live efter 12 måneder (%) (95 % CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)
--	-------------	-------------

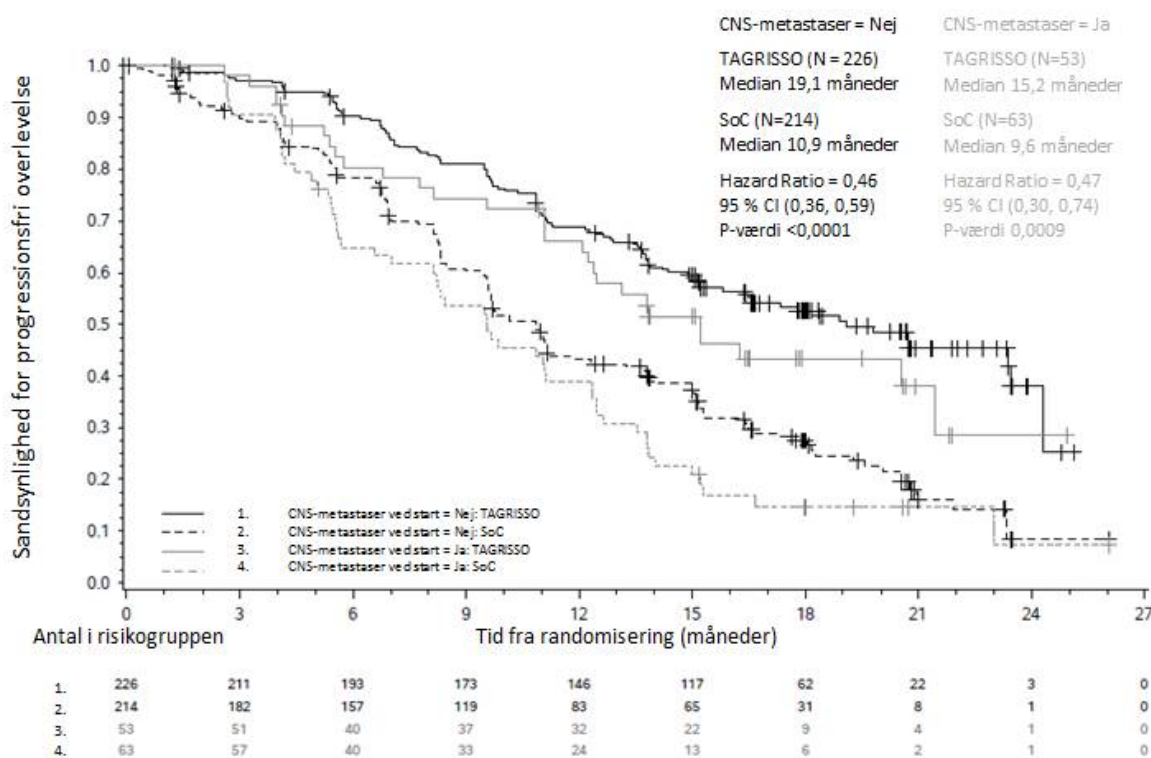
HR=Hazard ratio; CI=Konfidensinterval, NC=Ikke muligt at beregne

En HR < 1 favoriserer TAGRISSO, en oddsratio på >1 favoriserer TAGRISSO

¹ CNS PFS bestemt ved RECIST v1.1 af CNS BICR (målbare og ikke målbare CNS-læsioner ved *baseline* ved BICR) n=61 for TAGRISSO og n=67 for EGFR TKI-komparator; ubekræftede responser

En prædefineret PFS-undergruppe baseret på CNS-metastasestatus (identificeret ved CNS-læsionssted ved *baseline*, anamnese og/eller tidligere kirurgi og/eller tidligere strålebehandling for CNS-metastaser) ved studieinklusion blev udført i FLAURA og er vist i figur 3. Uanset CNS-læsionsstatus ved studieinklusion viste patienter i TAGRISSO-armen en effektivitetsgevinst overfor de i EGFR TKI-komparatorarmen, og der var færre patienter med nye CNS-læsioner i TAGRISSO-armen sammenlignet med EGFR TKI-komparatorarmen (TAGRISSO 11/279 [3,9 %] sammenlignet med EGFR TKI-komparator, 34/277 [12,3 %]). I delmængden af patienter uden CNS-læsioner ved *baseline* var der et lavere antal nye CNS-læsioner i TAGRISSO-armen sammenlignet med EGFR TKI-komparatorarmen (henholdsvis 7/226 [3,1 %] versus 15/214 [7,0 %]).

Figur 3. Samlet PFS efter investigators vurdering efter status for CNS-metastaser ved studiets start, Kaplan-Meier-plot (fuldt analysesæt) i FLAURA



+ Censurerede patienter.

Tallene i bunden af figuren viser antal patienter i risikogruppen.

Patientrapporterede resultater (PRO)

Patientrapporterede symptomer og sundhedsrelateret livskvalitet (HRQL) blev indsamlet elektronisk ved hjælp af EORTC QLQ-C30 og dets lungecancermodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 blev indledningsvis anvendt en gang ugentligt i de første 6 uger, derefter hver 3. uge før og efter progression. C30 blev vurderet hver 6. uge før og efter progression. Ved *baseline* blev der ikke observeret forskelle i patientrapporterede symptomer, funktion eller HRQL mellem TAGRISSO og EGFR TKI-komparatorarme (gefitinib eller erlotinib). Compliance over de første 9 måneder var generelt høj ($\geq 70\%$) og ens i begge arme.

Analyse af væsentlige symptomer på lungecancer

Data indsamlet fra *baseline* til og med 9. måned viste tilsvarende forbedringer i TAGRISSO og EGFR TKI-komparatorgrupperne for de fem præspecifiserede primære PRO-symptomer (hoste, dyspnø, brystmerter, træthed og appetitløshed) med forbedring af hoste, der nåede det etablerede klinisk relevante mål. Indtil 9. måned var der ingen klinisk meningsfulde forskelle i patientrapporterede symptomer mellem TAGRISSO og EGFR TKI-komparatorgrupperne (vurderet som en forskel på ≥ 10 point).

Analyse af HRQL og af forbedring af fysiske funktioner

Begge grupper rapporterede lignende forbedringer i de fleste fungerende domæner og almen helbredstilstand/HRQL, hvilket tyder på, at patienternes generelle helbredstilstand blev forbedret. Frem til 9. måned var der ingen klinisk meningsfulde forskelle mellem TAGRISSO og EGFR TKI-komparatorgrupperne i funktionsevne eller HRQL.

Tidligere behandlede T790M-positive NSCLC-patienter - AURA3

TAGRISSOs virkning og sikkerhed til behandling af patienter med lokalt avanceret eller metastatisk T790M-NSCLC, hvis sygdom var progredieret under eller efter EGFR-TKI-behandling, blev demonstreret i et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret fase 3-studie (AURA3). Det var et krav, at alle patienter skulle have EGFR-T790M-mutationspositiv NSCLC, identificeret ved hjælp af cobas EGFR-mutationstest udført af et centralt laboratorium inden randomisering. T790M-mutationsstatus blev også vurderet under anvendelse af ctDNA, ekstraheret fra en plasmaprøve taget under screening. Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af investigator. Yderligere effektmål inkluderede ORR, DoR og samlet overlevelse (OS), vurderet af investigator.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 (TAGRISSO: platinbaseret dubletkemoterapi) til at få TAGRISSO (n=279) eller platinbaseret dubletkemoterapi (n=140). Randomisering blev stratificeret efter etnicitet (asiatisk og ikke-asiatisk). Patienterne i TAGRISSO-armen fik TAGRISSO 80 mg oralt én gang dagligt indtil intolerance over for behandlingen, eller indtil investigator vurderede, at patienten ikke længere havde klinisk fordel af behandlingen. Kemoterapi bestod af pemetrexed 500 mg/m² med carboplatin AUC5 eller pemetrexed 500 mg/m² med cisplatin 75 mg/m² på dag 1 i hver 21-dages cyklus i op til 6 cyklusser. Patienter, hvis sygdom ikke var progredieret efter fire cyklusser platinbaseret kemoterapi, kunne få vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m² på dag 1 i hver 21-dages cyklus). Forsøgspersoner i kemoterapiarmen, som havde objektiv radiologisk progression (ifølge investigator og bekræftet ved uafhængig central billedvurdering), fik mulighed for at starte behandling med TAGRISSO.

Demografiske data og sygdoms karakteristika ved *baseline* i den samlede studiepopulation var: medianalder 62, ≥ 75 år (15 %), kvinder (64 %), hvide (32 %), asiater (65 %), aldrig-rygere (68 %), WHO performance-status 0 eller 1 (100 %). 54 % af patienterne havde ekstra-torakale viscerale metastaser, herunder 34 % med CNS-metastaser (identificeret som CNS-læsion ved *baseline*, anamnese og/eller tidligere kirurgi og/eller tidligere strålebehandling for CNS-metastaser) og 23 % med levermetastaser. 42 % af patienterne havde metastatisk knoglesygdom.

AURA3 udviste en statistisk signifikant forbedring af PFS hos patienter, der fik TAGRISSO, sammenlignet med kemoterapi. Effektræsultater fra AURA3 efter investigators vurdering er sammenfattet i tabel 5, og Kaplan-Meier-kurverne for PFS er vist i figur 4. Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel mellem behandlingsarmene ved den endelige analyse af samlet overlevelse (OS).

Tabel 5. Effektræsultater fra AURA3 efter investigators vurdering

Effektparameter	TAGRISSO (N=279)	Kemoterapi (Pemetrexed/Cisplatin eller Pemetrexed/Carboplatin) (N=140)
Progressionsfri overlevelse		
Antal hændelser (% modenhed)	140 (50)	110 (79)
Median, måneder (95 % CI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95 % CI); p-værdi	0,30 (0,23; 0,41); p <0,001	
Samlet overlevelse (OS)¹		
Antal døde (% modenhed)	188 (67,4)	93 (66,4)
Median OS, måneder (95 % CI)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (95,56 % CI); p-værdi	0,87 (0,67; 1,13); p = 0,277	
Objektiv responsrate (ORR)²		
Antal med respons, responsrate (95 % CI)	197 71 % (65; 76)	44 31 % (24; 40)
Oddsratio (95 % CI); p-værdi	5,4 (3,5; 8,5); p <0,001	
Responsvarighed (DoR)²		
Median, måneder (95 % CI)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

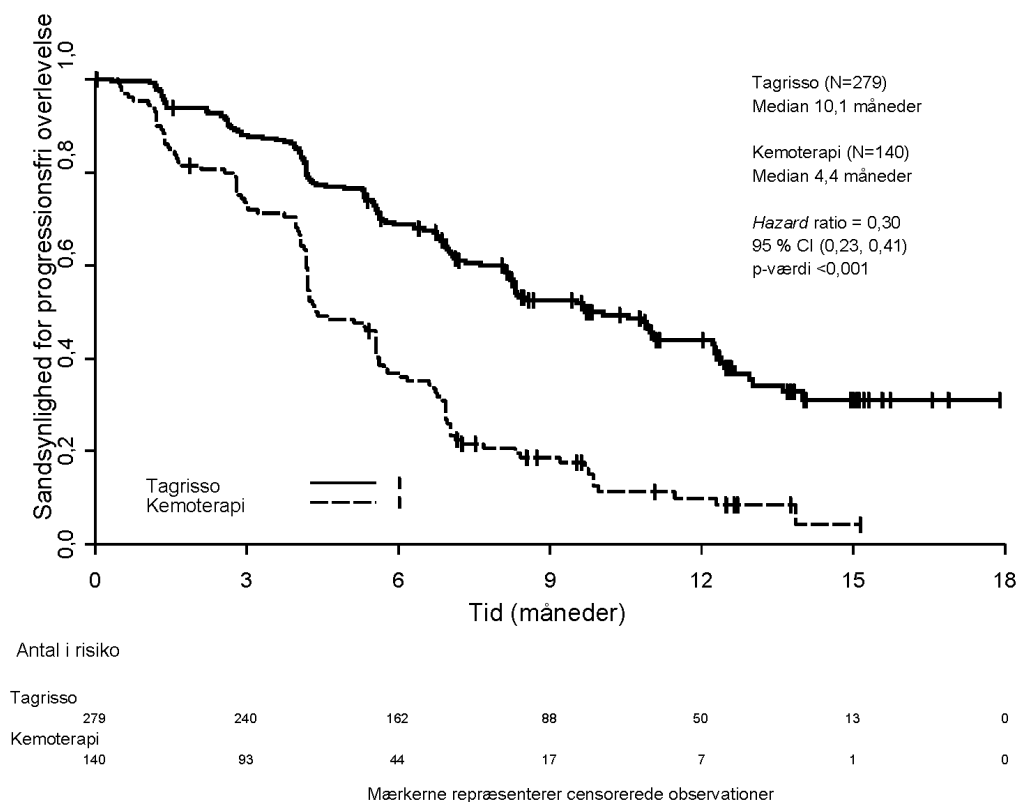
HR=*Hazard* ratio; CI=konfidensinterval; NC=kan ikke beregnes; OS=samlet overlevelse

Alle effektræsultater er baseret på RECIST, investigators vurdering

¹Den endelige analyse af OS blev udført ved 67 % modenhed (dvs. da 67 % af patienterne var døde). CI for HR er blevet justeret for tidligere interimanalyser. OS-analysen blev ikke justeret for de potentielt konfunderende effekter af overkrydsning (99 [71 %] patienter i kemoterapiarmen fik efterfølgende behandling med osimertinib).

²Resultater af ORR og DoR efter investigators vurdering var i overensstemmelse med det, der er rapporteret via blindet uafhængig central gennemgang (BICR (*Blinded Independent Central Review*)); ORR iht. BICR-vurdering var 64,9 % [95 % CI: 59,0; 70,5] ved osimertinib og 34,3 % [95 % CI: 26,5; 42,8] ved kemoterapi; DoR iht. BICR-vurdering var 11,2 måneder (95 % CI: 8,3; NC) ved osimertinib og 3,1 måneder (95 % CI: 2,9; 4,3) ved kemoterapi.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse vurderet af investigator i AURA3



Der blev udført en sensitivitsanalyse af PFS ved en blindet uafhængig central gennemgang (BICR), som viste en median PFS på 11,0 måneder med TAGRISSO sammenlignet med 4,2 måneder med kemoterapi. Denne analyse viste en behandlingseffekt (HR 0,28; 95 % CI: 0,20; 0,38), der var i overensstemmelse med den, der blev observeret i henhold til investigators vurdering.

Der blev konsekvent observeret klinisk betydende forbedringer i PFS med HR under 0,50 i de patienters favør, som fik TAGRISSO, sammenlignet med dem, der fik kemoterapi, i alle analyserede prædefinerede undergrupper, herunder etnicitet, alder, køn, rygehistorie og EGFR-mutation (Exon 19-deletion og L858R).

Effektdata for CNS-metastaser i AURA3-studiet

Patienter med asymptomatiske, stabile hjernemetastaser, der ikke havde haft brug for steroider i mindst 4 uger inden studiets start, var egnede til at blive randomiseret i studiet. En BICR-vurdering af CNS-effekt med RECIST v1.1 i undergruppen med 116/419 (28 %) patienter, som blev identificeret som havende CNS-metastaser på en *baseline*-hjernescaning, er sammenfattet i tabel 6.

Tabel 6. CNS-effekt iht. BICR hos patienter med CNS-metastaser ved en baseline-hjernescanning i AURA3

Effektparameter	TAGRISSO	Kemoterapi (Pemetrexed/Cisplatin eller Pemetrexed/Carboplatin)
CNS objektiv responsrate¹		
CNS-responsrate % (n/N) (95 % CI)	70 % (21/30) (51; 85)	31 % (5/16) (11 %; 59%)
Oddsratio (95% CI); p-værdi	5,1 (1,4; 21); p = 0,015	
CNS-responsvarighed²		
Median, måneder (95 % CI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC; NC)
CNS-sygdomskontrolrate		
CNS-sygdomskontrolrate	87 % (65/75) (77; 93)	68 % (28/41) (52; 82)
Odds ratio (95 % CI); p-værdi	3 (1,2; 7,9); p = 0,021	
CNS-progressionsfri overlevelse³		
	N=75	N=41
Antal hændelser (% modenhed)	19 (25)	16 (39)
Median, måneder (95 % CI)	11,7 (10; NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95 % CI); p-værdi	0,32 (0,15; 0,69); p = 0,004	

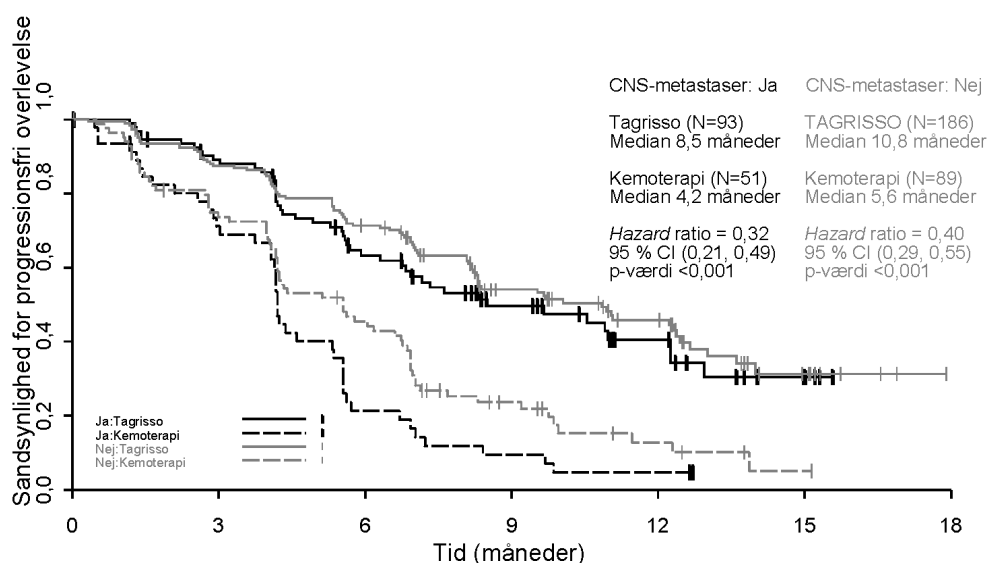
¹ CNS objektiv responsrate og responsvarighed bestemt ved RECIST v1.1 af CNS-BICR i den population, der var evaluerbar for respons (målbare CNS-læsioner ved *baseline* i henhold til BICR), n=30 for TAGRISSO og n=16 for kemoterapi

² Baseret kun på patienter med respons; DoR defineret som tiden fra datoen for første dokumenterede respons (komplet respons eller delvist respons) indtil progression eller død; DCR defineret som andelen af patienter med respons (komplet respons eller delvist respons) eller stabil sygdom ≥ 6 uger

³ CNS-progressionsfri overlevelse bestemt ved RECIST v1.1 af CNS-BICR i ITT-populationen (fuldt analysesæt) (målbare og ikke-målbare CNS-læsioner ved *baseline* i henhold til BICR), n=75 for TAGRISSO og n=41 for kemoterapi
En HR<1 favoriserer TAGRISSO

PFS for en præspecificeret undergruppeanalyse, baseret på status for CNS-metastaser ved studiets start, blev udført i AURA3 og er vist i figur 5.

Figur 5. Samlet PFS efter investigators vurdering efter status for CNS-metastaser ved studiets start, Kaplan-Meier-plot (fuldt analysesæt) i AURA3



AURA3 viste en statistisk signifikant forbedring i PFS for patienter, der fik TAGRISSO, sammenlignet med patienter, som fik kemoterapi, uanset deres status for CNS-metastaser ved studiets start.

Patientrapporterede resultater

Patientrapporterede symptomer og helbredsrelateret livskvalitet (HRQL) blev indsamlet elektronisk under anvendelse af EORTC QLQ-C30 og dets lungecancermodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 blev indledningsvis udfyldt én gang om ugen i de første 6 uger og derefter hver 3. uge indtil og efter progression. C30 blev udfyldt hver 6. uge indtil og efter progression.

Analyse af væsentlige symptomer på lungecancer

TAGRISSO forbedrede patientrapporterede symptomer på lungecancer sammenlignet med kemoterapi ved at udvise statistisk signifikant forskel i den gennemsnitlige ændring fra *baseline* for 5 præspecificerede primære PRO-symptomer (appetitløshed, hoste, brystmerter, dyspnø og træthed) *versus* kemoterapi i den samlede tidsperiode fra randomisering og indtil 6 måneder, se tabel 7.

Tabel 7. Blandet model for gentagne målinger (MMRM) – hovedsymptomer på lungecancer - middellændring fra *baseline* hos TAGRISSO-patienter sammenlignet med kemoterapi

	Appetitløshed		Hoste		Brystmerter		Dyspnø		Træthed	
Arme	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Justeret middelværdi	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Estimeret forskel (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-værdi	p <0,001		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Justeret middelværdi og estimeret forskel beregnet ved en MMRM-analyse (blandet model for gentagne målinger (*Mixed Model Repeated Measures*)). Modellen omfattede patient, behandling, besøg, *treatment-by-visit interaction*, *baselinesymptomscore* og *baseline symptom score-by-visit interaction* og anvendte en ustruktureret kovariansmatrix.

Analyse af HRQL og af forbedring af fysiske funktioner

Patienter, der fik TAGRISSO, havde signifikant større chancer for at opnå klinisk betydende forbedringer større end eller lig med 10 point i den generelle helbredsstatus og fysiske funktioner på EORTC-C30-spørgeskemaet i studieperioden, sammenlignet med kemoterapi. Oddsratio (OR)

(generel helbredsstatus): 2,11 (95 % CI 1,24; 3,67, p=0,007); OR (fysisk funktion): 2,79 (95 % CI 1,50; 5,46, p=0,002).

Tidligere behandlede T790M-positive NSCLC-patienter - AURAex og AURA2

Der blev udført to åbne, enkeltarmede kliniske studier, AURAex (fase 2-forlængelses kohorte (n=201)) og AURA2 (n=210) med patienter med EGFR T790M-mutationspositiv lungecancer, som havde progredieret på en eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder en EGFR TKI. Alle patienter skulle have EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC identificeret med cobas EGFR-mutationstest udført i et centralt laboratorium inden behandling. T790M-mutationsstatus blev også vurderet retrospektivt under anvendelse af ctDNA, ekstraheret fra en plasmaprøve taget under screening. Alle patienter fik TAGRISSO i en dosis på 80 mg én gang dagligt. Det primære effektmål i disse to studier var ORR ifølge RECIST v1.1, evalueret ved en blindet uafhængig central gennemgang (BICR). De sekundære effektmål omfattede varighed af respons (DoR) og progressionsfri overlevelse (PFS).

Baseline-karakteristika for den samlede studiepopulation (AURAex og AURA2) var følgende: gennemsnitsalder 63 år, 13 % af patienterne var ≥ 75 år gamle, kvinder (68 %), hvide (36 %), asiater (60 %). Alle patienter havde fået mindst én type behandling tidligere. 31 % (n=129) havde fået mindst 1 tidligere behandling (kun EGFR-TKI-behandling), 69 % (n=282) havde fået 2 eller flere tidligere behandlingstyper. 72 % af patienterne havde aldrig røget, 100 % af patienterne havde *World Health Organization* (WHO)-funktionsstatus 0 eller 1. 59 % af patienterne havde ekstra-torakale viscerale metastaser, herunder 39 % med CNS-metastaser (defineret som CNS-læsion ved *baseline*, anamnese og/eller tidligere operation og/eller tidligere strålingsbehandling af CNS-metastaser) og 29 % med levermetastaser. 47 % af patienterne havde metastatisk knoglesygdom. Den gennemsnitlige opfølgingsvarighed for PFS var 12,6 måneder.

Hos de 411 tidligere behandlede EGFR T790M-mutationspositive patienter var den samlede ORR efter blindet uafhængig central gennemgang (BICR) 66 % (95 % CI: 61; 71). Hos patienter med et bekræftet respons i henhold til BICR var den mediane DoR 12,5 måneder (95 % CI: 11,1; NC). ORR i henhold til BICR i AURAex var 62 % (95 % CI: 55; 68) og 70 % (95 % CI: 63; 77) i AURA2. Median PFS var 11,0 måneder (95 % CI: 9,6; 12,4).

Objektive responsrater i henhold til BICR over 50 % blev observeret i alle analyserede prædefinerede undergrupper, herunder antal tidligere behandlinger, etnicitet, alder og region.

I populationen, der var evaluerbar for respons, havde 85 % (223/262) dokumenteret respons på tidspunktet for første scanning (6 uger); 94 % (247/262) havde dokumentation for respons på tidspunktet for anden scanning (12 uger).

Effektdata for CNS-metastaser i Fase 2-studier (AURAex and AURA2)

Der blev udført en BICR-vurdering af CNS-effekt ved RECIST v 1.1 i en undergruppe med 50 (ud af 411) patienter, der var identificeret som havende målbare CNS-metastaser ved en *baseline*-hjernescanning. Der blev observeret en CNS-ORR på 54 % (27/50 patienter; 95 % CI: 39,3-68,2), og 12 % af disse responser var komplette responser.

Der er ikke udført kliniske studier med patienter med *de novo*-EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TAGRISSO i alle undergrupper af den pædiatriske population ved NSCLC (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Osimertinibs farmakokinetiske parametre er undersøgt hos raske forsøgspersoner og NSCLC-patienter. Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse er osimertinibs tilsyneladende

clearance 14,3 l/t, det tilsyneladende distributionsvolumen er 918 l, og den terminale halveringstid ca. 44 timer. AUC og C_{max} steg dosisproportionalt i intervallet 20-240 mg. Administration af osimertinib én gang dagligt resulterer i ca. 3 gange akkumulering med *steady state*-eksponering nået efter 15 dages dosering. Ved *steady state* opretholdes en cirkulerende plasmakoncentration typisk inden for et interval på 1,6 gange i løbet af et 24-timers doseringsinterval.

Absorption

Efter oral administration af TAGRISSO blev peak plasma-koncentration af osimertinib nået med en median t_{max} på 6 (min.-maks. 3-24) timer, hvor flere toppe blev observeret i løbet af de første 24 timer hos nogle patienter. Den absolutte biotilgængelighed af TAGRISSO er 70 % (90 % CI 67-73). Baseret på et klinisk farmakokinetisk studie med patienter, som fik 80 mg, ændrer mad ikke biotilgængeligheden af osimertinib i et klinisk relevant omfang (AUC stiger med 6 % (90 % KI -5; 19) og C_{max} falder med 7 % (90 % KI -19; 6)). Hos raske forsøgspersoner, der fik en 80 mg tablet, og hvor ventriklens pH blev hævet ved administration af omeprazol i 5 dage, blev osimertinibeksponeringen ikke påvirket (AUC og C_{max} stiger med henholdsvis 7 % og 2 %) med 90 % KI for eksponeringsforholdet inden for 80-125 % grænserne.

Fordeling

Det populationsestimerede gennemsnitlige fordelingsvolumen for osimertinib ved *steady state* (V_{ss}/F) er 918 l, hvilket indikerer ekstensiv fordeling til væv. *In vitro* plasmaproteinbinding af osimertinib er 94,7% (5,3% fri). Det er også påvist, at osimertinib binder kovalent til rotte- og humane plasmaproteiner, humant serumalbumin og rotte- og humane hepatocytter.

Biotransformation

In vitro-studier indikerer, at osimertinib hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4 og CYP3A5. Med de nuværende tilgængelige data kan alternative metaboliseringsveje imidlertid ikke helt udelukkes. På baggrund af *in vitro*-studier er 2 farmakologisk aktive metabolitter (AZ7550 og AZ5104) efterfølgende blevet identificeret i plasma fra arter fra prækliniske studier og hos mennesker efter oral dosering med osimertinib; AZ7550 viste en tilsvarende farmakologisk profil som TAGRISSO, mens AZ5104 er mere potent over for både muteret EGFR og vildtype-EGFR. Begge metabolitter viste sig langsomt i plasma efter administration af TAGRISSO til patienter med en median (min-max) t_{max} på henholdsvis 24 (4-72) og 24 (6-72) timer. I humant plasma udgjorde det uomdannede osimertinib 0,8 %, og de 2 metabolitter bidrog med henholdsvis 0,08 % og 0,07 % af den samlede radioaktivitet, hvor størstedelen af radioaktiviteten er kovalent bundet til plasmaproteiner. Den geometriske gennemsnitlige eksponering af både AZ5104 og AZ7550, baseret på AUC, var for hver ca. 10 % af osimertinib-eksponeringen ved *steady state*.

Den vigtigste metaboliseringsvej for osimertinib var oxidation og dealkylering. Der blev fundet mindst 12 metabolitter i de puljede urin- og fæcesprøver fra mennesker, hvor 5 metabolitter udgjorde >1 % af dosis, hvoraf uomdannet osimertinib, AZ5104 og AZ7550 redegjorde for ca. 1,9, 6,6 og 2,7 % af dosis, mens et cysteinylprodukt (M21) og en ukendt metabolit (M25) udgjorde henholdsvis 1,5 % og 1,9 % af dosis.

Baseret på *in vitro*-studier hæmmer osimertinib kompetitivt CYP 3A4/5, men ikke CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 2E1 ved klinisk relevante koncentrationer. Baseret på *in vitro*-studier hæmmer osimertinib ikke UGT1A1 og UGT2B7 hepatiske ved klinisk relevante koncentrationer. Intestinal hæmning af UGT1A1 er mulig, men den kliniske relevans er ukendt.

Elimination

Efter en enkelt dosis på 20 mg blev 67,8 % af dosen genfundet i fæces (1,2 % som uomdannet stof), mens 14,2 % af den administrerede dosis (0,8 % som uomdannet stof) blev genfundet i urinen efter 84 dages prøveindsamling. Ca. 2 % blev elimineret som omdannet osimertinib med 0,8 % i urin og 1,2 % i fæces.

Interaktion med transportproteiner

In vitro-studier har vist, at osimertinib ikke er substrat for OATP1B1 og OATP1B3. *In vitro* hæmmer osimertinib ikke OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 og MATE2K i klinisk relevante koncentrationer.

Virkning af osimertinib på P-gp og BCRP

Baseret på *in vitro*-studier er osimertinib substrat for P-gp og BCRP, men det er ikke sandsynligt, at det resulterer i klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med aktive substanser og osimertinib i kliniske doser. Baseret på *in vitro*-data hæmmer osimertinib BCRP og P-gp (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

I en populationsbaseret farmakokinetisk analyse (n=1.367) blev der ikke identificeret klinisk signifikant sammenhæng mellem forventet *steady state*-eksponering (AUC_{ss}) og patientens alder (interval 25-91 år), køn (65 % kvinder), etnicitet (herunder hvide, asiatiske, japanske, kinesiske og ikke-asiatiske-ikke-hvide patienter), behandlingslinje og rygestatus (n=34 nuværende rygere, n=419 tidligere rygere). En populationsfarmakokinetisk analyse indikerede, at legemsvægt var en signifikant kovariat med en forventet ændring på < 20 % i osimertinib- AUC_{ss} over et interval på henholdsvis 88 kg til 43 kg (95 % til 5 % fraktiler) i sammenligning med AUC_{ss} for den mediane legemsvægt på 61 kg. Når der tages hensyn til yderpunkterne i legemsvægt, fra <43 kg til >88 kg, varierede ratioerne for AZ5104-metabolitten fra 11,8 % til 9,6 %, mens ratioerne for AZ7550 varierede fra henholdsvis 12,8 % til 8,1 %. På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse blev serumalbumin identificeret som en signifikant kovariat med en forventet ændring på <30 % i osimertinibs AUC_{ss} over albuminintervallet på henholdsvis 29 til 46 g/l (95 % til 5 % kvantiler) ved sammenligning med AUC_{ss} for den mediane *baseline*-albumin på 39 g/l. Disse eksponeringsændringer, der skyldes forskelle i legemsvægt eller *baseline*-albumin, anses ikke for klinisk relevante.

Nedsat leverfunktion

Osimertinib elimineres hovedsageligt via leveren. I et klinisk forsøg har patienter med forskellige typer af fremskredne solide tumorer og med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A, gennemsnitlig score = 5,3, n = 7) eller moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B, gennemsnitlig score = 8,2, n = 5) sås ingen stigning i eksponering sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (n = 10) efter en enkelt 80 mg dosis TAGRISSO.

Den geometriske middelværdi (90% CI) for osimertinib AUC og C_{max} var 63,3% (47,3; 84,5) og 51,4% (36,6; 72,3) hos patienter med let nedsat leverfunktion og 68,4% (49,6; 94,2) og 60,7% (41,6; 88,6) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. For metabolitten AZ5104 var AUC og C_{max} 66,5% (43,4; 101,9) og 66,3% (45,3; 96,9) hos patienter med let nedsat leverfunktion og 50,9% (31,7; 81,6) og 44,0% (28,9; 67,1) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med eksponeringen hos patienter med normal leverfunktion. På baggrund af en populationsfarmakokinetisk analyse var der ingen sammenhæng mellem markører for leverfunktion (ALAT, ASAT, bilirubin) og osimertinibeksponering. Det er vist, at serumalbumin, der også er en markør for nedsat leverfunktion, påvirker osimertinibs farmakokinetik. De kliniske studier, der blev udført, udelukkede patienter med ASAT eller ALAT >2,5x øvre normalgrænse (ULN) eller, hvis det skyldtes underliggende malignitet, >5,0 x ULN eller med total-bilirubin >1,5 x ULN. Baseret på en farmakokinetisk analyse af 134 patienter med let nedsat leverfunktion, 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion og 1.216 patienter med normal leverfunktion var eksponeringerne for osimertinib sammenlignelige. Der er ingen data tilgængelige for patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

I et klinisk studie viste patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLCr 15 til mindre end 30 ml/min; n = 7) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (CLCr større end eller lig med 90 ml/min; n = 8) efter en enkelt 80 mg oral dosis af TAGRISSO en 1,85 gange stigning i AUC (90 % CI; 0,94; 3,64) og en 1,19 gange stigning i C_{max} (90 % CI: 0,69; 2,07). Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse med 593 patienter med let nedsat nyrefunktion (CLCr 60 til mindre end 90 ml/min), 254 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CLCr 30 til mindre end 60 ml/min), 5 patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLCr 15 til mindre end 30 ml/min) og 502 patienter med normal nyrefunktion (CLCr større end eller lig med 90 ml/min) var osimertinibeksponeringerne

desuden sammenlignelige. Patienter med CLcr under eller lig med 10 ml/min blev ikke inkluderet i de kliniske studier.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De væsentligste fund, der blev observeret i toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og hunde, omfattede atrofiske, inflammatoriske og/eller degenerative forandringer, der påvirker epitelet i cornea (ledsaget af nedsat gennemsigtighed og uklarerhed af cornea hos hunde ved oftalmologisk undersøgelse), mave-tarm-kanalen (herunder også tungen), huden og de hanlige og hunlige kønsorganer med sekundære forandringer i milten. Disse fund forekom ved plasmakoncentrationer, der var lavere end dem, der ses hos patienter ved den terapeutiske dosis på 80 mg. Fundene efter 1 måneds dosering var stort set reversible inden for 1 måned efter seponering med undtagelse af delvis bedring for nogle af forandringerne i cornea.

Osimertinib penetrerede i den intakte blodhjernebarriere hos cynomolgusaben (i.v. dosering), rotte og mus (oral administration).

Non-kliniske data indikerer, at osimertinib og dets metabolit (AZ5104) hæmmer h-ERG-kanalen, og en QTc-forlængende effekt kan ikke udelukkes.

Karcinogenese og mutagenese

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med osimertinib. Osimertinib forårsagede ikke nogen genetisk skade i *in vitro*- og *in vivo*-analyser.

Reproduktionstoksicitet

Degenerative forandringer var til stede i testiklerne hos rotter og hunde, som var blevet eksponeret for osimertinib i ≥ 1 måned, og der var nedsat fertilitet hos hanrotter efter eksponering for osimertinib i 3 måneder. Disse fund blev set ved klinisk relevante plasmakoncentrationer. Patologiske fund i testiklerne observeret efter 1 måneds dosering var reversible hos rotter, mens der ikke kan drages en definitiv konklusion for reversibiliteten af disse læsioner hos hunde.

På baggrund af dyrestudier kan fertiliteten hos hunner være nedsat ved behandling med osimertinib. I toksicitetsstudier med gentagne doser blev der set en øget incidens af manglende brunst, degenerering af corpora lutea i ovarierne og epitelial udtynding i uterus og vagina hos rotter, der var eksponeret for klinisk relevante osimertinib- plasmakoncentrationer i ≥ 1 måned. Fund i ovarierne, der blev observeret efter 1 måneds dosering, var reversible. I et fertilitetsstudie med hunrotter havde administration af osimertinib i en dosis på 20 mg/kg pr. dag (svarende omtrent til den anbefalede daglige kliniske dosis på 80 mg) ingen indvirkning på brunstcyklussen eller på antallet af hunrotter, som blev drægtige, men det medførte tidlig embryodød. Disse resultater viste tegn på reversibilitet 1 måned efter seponering.

I et modificeret embryoføtal udviklingsstudie hos rotter forårsagede osimertinib embryoletalitet, når det blev administreret til drægtige rotter inden embryo-implantation. Disse virkninger blev observeret ved en maternelt tolereret dosis på 20 mg/kg, hvor eksponeringen svarede til den humane eksponering ved den anbefalede dosis på 80 mg dagligt (baseret på samlet AUC). Eksponering ved doser på 20 mg/kg og derover under organogenese forårsagede nedsat fostervægt, men ingen negative virkninger på eksterne eller viscerale organer hos fosteret. Når osimertinib blev administreret til drægtige hunrotter under hele drægtighedsperioden og derefter under den tidlige diegivning, var der påviselig eksponering for osimertinib og dets metabolitter hos diende unger samt en reduktion i afkommets overlevelse og ringe vækst af afkommet (ved doser på 20 mg/kg og derover).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne
Mannitol

Mikrokrystallinsk cellulose
Lavsstuderet hydroxypropylcellulose
Natriumstearylfumarat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talcum
Gul jernoxid (E 172)
Rød jernoxid (E 172)
Sort jernoxid (E 172)

6.2 Uforligngheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Al/Al-perforerede enkeltdosisblisterkort. Æske med 30 x 1 tabletter (3 blisterkort).
Al/Al-perforerede enkeltdosisblisterkort. Æske med 28 x 1 tabletter (4 blisterkort).

Ikke alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmovertrukne tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. februar 2016
Dato for seneste fornyelse: 12. december 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAGRISSE 40 mg filmovertrukne tabletter
osimertinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 40 mg osimertinib (som mesylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

TAGRISSE 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAGRISO 80 mg filmovertrukne tabletter
osimertinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg osimertinib (som mesylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 filmovertrukne tabletter
28 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

TAGRISSO 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

**10 FILMOVERTRUKNE TABLETTER, BLISTER (PERFOREREDE)
7 FILMOVERTRUKNE TABLETTER, BLISTER (PERFOREREDE)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAGRISSO 40 mg tabletter
osimertinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

10 FILMOVERTRUKNE TABLETTER, BLISTER (PERFOREREDE)
7 FILMOVERTRUKNE TABLETTER, BLISTER (PERFOREREDE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAGRISSO 80 mg tabletter
osimertinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

TAGRISSO 40 mg filmovertrukne tabletter

TAGRISSO 80 mg filmovertrukne tabletter

osimertinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage TAGRISSO
3. Sådan skal du tage TAGRISSO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

TAGRISSO indeholder det aktive stof osimertinib, som tilhører en gruppe lægemidler kaldet proteinkinasehæmmere, der anvendes til behandling af kræft. TAGRISSO anvendes til behandling af voksne med en type lungekræft, som kaldes "ikke-småcellet lungecancer". Hvis en prøve har vist, at din kræftsygdom har visse ændringer (mutationer) i et gen kaldet "EGFR" (epidermal vækstfaktorreceptor) og har spredt sig til din anden lunge eller andre organer, vil din kræft sandsynligvis reagere på behandling med TAGRISSO. TAGRISSO kan ordineres til dig:

- som den første medicin, du får for din kræftsygdom eller
- under visse omstændigheder, hvis du tidligere har været behandlet for kræft med andre proteinkinasehæmmende lægemidler.

Sådan virker TAGRISSO

TAGRISSO virker ved at blokere for EGFR og kan hjælpe med at bremse eller standse din lungekræft fra at vokse. Det kan også være med til at nedsætte tumorens størrelse.

- Hvis TAGRISSO er den første proteinkinasehæmmende medicin, du får, betyder det, at din kræftsygdom indeholder defekter i EGFR-genet, for eksempel "exon 19-deletioner" eller "exon 21-substitutionsmutationer".
- Hvis din kræft har udviklet sig, mens du blev behandlet med andre proteinkinasehæmmende lægemidler, betyder det, at din kræft indeholder en gendefekt kaldet "T790M". På grund af denne defekt vil andre proteinkinaselægemidler muligvis ikke længere virke.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan dette lægemiddel virker, eller hvorfor du skal have denne medicin.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage TAGRISSO

Tag ikke TAGRISSO hvis:

- du er allergisk over for osimertinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- du tager perikon (*Hypericum perforatum*)

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager TAGRISSO, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager TAGRISSO, hvis:

- du tidligere har haft en betændelseslignende sygdom (inflammation) i dine lunger (en sygdom, der hedder "interstitiel lungesygdom").
- du nogensinde har haft hjerteproblemer – lægen vil måske overvåge dig mere omhyggeligt.
- du tidligere har haft problemer med øjnene.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du tager TAGRISSO, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Fortæl det straks til lægen under behandlingen med denne medicin, hvis:

- du pludseligt har besvær med at trække vejret og samtidig får hoste eller feber.
- din hud skaller i alvorlig grad.
Se "alvorlige bivirkninger" i punkt 4 for yderligere information.

Børn og unge

TAGRISSO er ikke undersøgt hos børn og unge. Børn og unge under 18 år må ikke få denne medicin.

Brug af anden medicin sammen med TAGRISSO

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også naturlægemidler og medicin, som ikke er købt på recept. Dette skyldes, at TAGRISSO kan påvirke den måde, hvorpå anden medicin virker, og nogle andre lægemidler kan påvirke den måde, hvorpå TAGRISSO virker.

Fortæl det til lægen, før du tager TAGRISSO, hvis du tager nogle af følgende lægemidler:

Nedenstående medicin kan nedsætte TAGRISSOs virkning:

- Phenytoin, carbamazepin og phenobarbital – bruges mod krampeanfald.
- Rifabutin og rifampicin – bruges mod tuberkulose (TB).
- Perikon (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel, der bruges mod depression.

TAGRISSO kan påvirke, hvor godt følgende medicin virker og/eller øge bivirkningerne af disse lægemidler:

- Rosuvastatin - bruges til at sænke kolesterol.
- Orale (taget gennem munden) hormonelle svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. P-piller).
- Bosentan - bruges mod forhøjet blodtryk i lungerne
- Efavirenz og etravirin - bruges til behandling af HIV-infektioner/AIDS
- Modafinil - bruges mod overdreven søvntrang (narkolepsi)
- Dabigatran – bruges forebyggende mod blodpropper
- Digoxin – bruges mod uregelmæssige hjerteslag eller andre hjerteproblemer
- Aliskiren – bruges mod forhøjet blodtryk

Hvis du tager noget af ovenstående medicin, skal du fortælle det til din læge, inden du tager TAGRISSO. Lægen vil tale med dig om passende behandlingsmuligheder.

Graviditet – information til kvinder

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen vil sammen med dig beslutte, om du skal fortsætte med at tage TAGRISSO.
- Du må ikke blive gravid, mens du tager denne medicin. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention. Se "Prævention - information til kvinder og mænd" nedenfor.
- Hvis du planlægger at blive gravid, efter du har taget den sidste dosis af denne medicin, skal du spørge lægen om råd. Dette skyldes, at medicinen fortsat kan være i din krop (se rådene om prævention nedenfor).

Graviditet – information til mænd

- Hvis din partner bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks fortælle det til din læge.

Prævention – information til kvinder og mænd

Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen.

- TAGRISSO kan påvirke, hvor godt svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller) virker. Tal med lægen om de bedst egnede præventionsmetoder.
- TAGRISSO kan passere over i sæd. Derfor er det vigtigt, at mænd også bruger effektiv prævention.

Dette skal du gøre efter afslutning af behandling med TAGRISSO:

- **Kvinder** – brug prævention i 2 måneder efter.
- **Mænd** – brug prævention i 4 måneder efter.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager denne medicin. Dette skyldes, at det ikke er afklaret, om der er en risiko for dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

TAGRISSO har ingen eller kun en ubetydelig indvirkning på evnen til at køre bil og anvende maskiner.

Information om andre indholdsstoffer i denne medicin

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per 40 mg eller 80 mg tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du tage TAGRISSO

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

- Den anbefalede dosis er én 80 mg tablet hver dag.
- Om nødvendigt kan lægen nedsætte din dosis til én 40 mg tablet hver dag.

Sådan skal du tage medicinen

- TAGRISSO indtages gennem munden. Synk tabletten hel med vand. Du må ikke knuse, dele eller tygge tabletten.
- Tag TAGRISSO hver dag på samme tidspunkt.
- Du kan tage dette lægemiddel med eller uden mad.

Hvis du har svært ved at synke tabletten, kan du blande den op i vand:

- Put tabletten i et glas.
- Tilsæt 50 ml postevand (uden brus) – brug ikke andre væsker.
- Omrør vandet, indtil tabletten har delt sig i meget små stykker - tabletten vil ikke blive helt opløst.
- Drik straks væsken.
- For at være sikker på, at du har fået al medicinen, skal du skylle glasset grundigt med yderligere 50 ml vand og drikke det.

Hvis du har taget for meget TAGRISSO

Hvis du har taget mere end din normale dosis, skal du straks kontakte lægen eller nærmeste skadestue.

Hvis du har glemt at tage TAGRISSO

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den så snart, du kommer i tanke om det. Hvis der er under 12 timer til din næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage TAGRISSO

Du må ikke holde op med at tage denne medicin - tal først med lægen. Det er vigtigt at tage denne medicin hver dag lige så længe, lægen ordinerer den til dig.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker denne alvorlige bivirkning:

- Pludseligt besvær med at trække vejret samtidig med hoste eller feber - dette kan være tegn på en betændelseslignende reaktion (inflammation) i lungerne (en sygdom, der hedder "interstitiel lungesygdom"). De fleste tilfælde kan behandles, men nogle har været dødelige. Lægen kan beslutte, at du skal stoppe med at tage TAGRISSO, hvis du får denne bivirkning. Denne bivirkning er almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer.
- Hvis dine øjne begynder at løbe i vand, bliver følsomme for lys, du får øjensmerter, røde øjne eller synsforandringer. Denne bivirkning er ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer.
- Stevens-Johnsons syndrom, der kan forekomme som rødlige målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med blærer centralt på kroppen, afskalning af hud, sår i mund, hals, næse, på kønsorganer og i øjnene, og som kommer efter feber og influenzalignende symptomer. Denne bivirkning er sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 personer. Se også punkt 2.
- Skydeskiveformede pletter eller sår, som er hudreaktioner der ligner ringe (der kunne tyde på Erythema multiforme). Denne bivirkning er ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker ovenstående alvorlige bivirkninger.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- Diarré - dette kan komme og gå under behandlingen. Fortæl det til lægen, hvis diarréen ikke går væk eller bliver voldsom.
- Problemer med hud og negle - tegnene kan omfatte smerte, kløe, tør hud, udslæt, rødme omkring fingerneglene. Dette sker oftere i områder, der er udsat for sol. Det kan hjælpe at bruge

fugtighedscreme på hud og negle regelmæssigt. Fortæl det til lægen, hvis problemerne med hud og negle bliver værre.

- Stomatitis - betændelse i slimhinden i munden.
- Nedsat antal hvide blodlegemer (leukocytter, lymfocytter eller neutrofile granulocytter).
- Nedsat antal blodplader.

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Betændelse i blodkarrene i huden. Dette kan give anledning til blå mærker eller områder med hududslæt, der ikke blegner ved tryk.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato (EXP), der står på blisterfolien og æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke en pakning, der er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TAGRISSO indeholder:

- Aktivt stof: osimertinib (som mesylat). Hver 40 mg filmovertrukket tablet indeholder 40 mg osimertinib. Hver 80 mg filmovertrukket tablet indeholder 80 mg osimertinib.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, natriumstearylfumarat, polyvinylalkohol, titandioxid, macrogol 3350, talkum, gul jernoxid, rød jernoxid, sort jernoxid (se afsnit 2 ”Information om andre indholdsstoffer i denne medicin”).

Udseende og pakningsstørrelser

TAGRISSO 40 mg leveres som beige, filmovertrukne, runde og bikonvekse tabletter, præget med “AZ” og “40” på den ene side og uden prægning på den anden side.

TAGRISSO 80 mg leveres som beige, filmovertrukne, ovale og bikonvekse tabletter, præget med “AZ” og “80” på den ene side og uden prægning på den anden side.

TAGRISSO leveres i blisterkort indeholdende 30 x 1 filmovertrukne tabletter, pakket i æsker indeholdende 3 blisterkort med hver 10 tabletter.

TAGRISSO leveres i blisterkort indeholdende 28 x 1 filmovertrukne tabletter, pakket i æsker indeholdende 4 blisterkort med hver 7 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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 41 03 7080

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

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>