

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAGRISO 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

TAGRISO 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

TAGRISO 40 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg οσιμερτινίμπης (ως μεσυλικής).

TAGRISO 80 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg οσιμερτινίμπης (ως μεσυλικής).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,3 mg νατρίου ανά δισκίο 40 mg και 0,6 mg νατρίου ανά δισκίο 80 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

TAGRISO 40 mg δισκία

Μπεζ, 9 mm, κυκλικό, αμφίκυρτο δισκίο, που φέρει τη χάραξη «AZ» και «40» από τη μία πλευρά και δεν φέρει ενδείξεις στην άλλη πλευρά.

TAGRISO 80 mg δισκία

Μπεζ, 7,25 x 14,5 mm, ωοειδές, αμφίκυρτο δισκίο, που φέρει τη χάραξη «AZ» και «80» από τη μία πλευρά και δεν φέρει ενδείξεις στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TAGRISO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR).
- τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με το TAGRISSO πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών θεραπειών.

Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO, η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR στον όγκο ή σε δείγματα πλάσματος πρέπει να προσδιορίζεται εφαρμόζοντας μια επικυρωμένη αναλυτική μέθοδο (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 80 mg οσιμερτινίμπης άπαξ ημερησίως έως την επιδείνωση της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Εάν παραλειφθεί μια δόση του TAGRISSO, η δόση πρέπει να αναπληρώνεται εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 12 ωρών.

Το TAGRISSO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή την ίδια ώρα καθημερινά.

#### Προσαρμογές της δόσης

Μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της δοσολογίας και/ή μείωση της δόσης με βάση την ασφάλεια και την ανοχή κάθε ασθενούς. Εάν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης, τότε η δόση πρέπει να μειωθεί σε 40 mg λαμβανόμενα άπαξ ημερησίως.

Οδηγίες μείωσης της δόσης για τοξικότητες που προκύπτουν από ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 1.

#### **Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του TAGRISSO**

<b>Όργανο Στόχος</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια<sup>α</sup></b>	<b>Τροποποίηση της δόσης</b>
<i>Αναπνευστικό</i>	Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα	Διακοπή του TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Καρδιαγγειακό</i>	Διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500 msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ	Προσωρινή διακοπή του TAGRISSO έως ότου το διάστημα QTc καταστεί μικρότερο των 481 msec ή επανέλθει στην αρχική τιμή, εάν το αρχικό QTc είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 481 msec, τότε εκ νέου έναρξη με μειωμένη δόση (40 mg)
	Παράταση του διαστήματος QTc με σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας	Οριστική διακοπή του TAGRISSO
<i>Άλλο</i>	Ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη	Προσωρινή διακοπή του TAGRISSO για διάστημα μέγιστης διάρκειας 3 εβδομάδων
	Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη βελτιωθεί σε Βαθμού 0-2 μετά από προσωρινή διακοπή του TAGRISSO για διάστημα μέγιστης διάρκειας 3 εβδομάδων	Μπορεί να γίνει εκ νέου έναρξη του TAGRISSO στην ίδια δόση (80 mg) ή σε χαμηλότερη δόση (40 mg)
	Ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερη που δεν βελτιώνεται σε Βαθμού 0-2 μετά από προσωρινή διακοπή για διάστημα μέγιστης διάρκειας 3 εβδομάδων	Οριστική διακοπή του TAGRISSO

<sup>α</sup> Σημείωση: Η ένταση των κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων διαβαθμίζεται σύμφωνα με την έκδοση 4.0 των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI). ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογραφήματα· QTc: Διάστημα QT διορθωμένο ως προς τον καρδιακό ρυθμό

### Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με την ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο, την εθνοτική προέλευση και τις συνήθειες καπνίσματος του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση κλινικές μελέτες, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B). Παρομοίως, με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη  $\leq$  ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)  $>$ ULN ή ολική χολερυθρίνη  $>1,0$  έως  $1,5 \times$  ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη μεταξύ  $1,5$  έως  $3$  φορές του ULN και οποιαδήποτε τιμή AST). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Μέχρι να καταστούν διαθέσιμα επιπρόσθετα δεδομένα, δεν συνιστάται η χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τις κλινικές μελέτες και την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου [κάθαρση κρεατινίνης (CLcr) κάτω από  $15$  mL/min, υπολογισμένη μέσω της εξίσωσης Cockcroft και Gault], ή υπό εξωνεφρική κάθαρση. Η θεραπεία ασθενών με σοβαρή και τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAGRISSO σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας μικρότερης των  $18$  ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση από του στόματος. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και δεν πρέπει να συνθλίβεται, να διαιρείται ή να μασιέται.

Εάν ο ασθενής αδυνατεί να καταπιεί το δισκίο, το δισκίο μπορεί αρχικά να διασπαρεί σε  $50$  mL μη ανθρακούχου νερού. Πρέπει να ρίπτεται στο νερό, χωρίς να συνθλίβεται, να αναδεύεται έως ότου να διασπαρεί και να καταπίνεται αμέσως. Πρέπει να προστίθεται επιπλέον μισό ποτήρι νερού για να διασφαλίζεται ότι δεν παραμένει κάποιο υπόλειμμα και στη συνέχεια να καταπίνεται αμέσως. Δεν πρέπει να προστίθενται άλλα υγρά.

Εάν απαιτείται χορήγηση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, πρέπει να ακολουθείται η ίδια διαδικασία όπως ανωτέρω αλλά χρησιμοποιώντας όγκους των  $15$  mL για την αρχική διασπορά και  $15$  mL για την έκπλυση του υπολείμματος. Τα προκύπτοντα  $30$  mL υγρού πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή του ρινογαστρικού σωλήνα με επαρκείς εκπλύσεις νερού. Η διασπορά και τα υπολείμματα πρέπει να χορηγούνται εντός  $30$  λεπτών από την προσθήκη των δισκίων στο νερό.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το βαλσαμόχορτο δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 4.5).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Προσδιορισμός κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR

Όταν εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης του TAGRISSO ως θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται θετική κατάσταση μετάλλαξης του EGFR. Πρέπει να εφαρμόζεται επικυρωμένη μέθοδος ανάλυσης χρησιμοποιώντας είτε DNA του όγκου εξαχθέν από δείγμα ιστού ή κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) ληφθέν από δείγμα πλάσματος.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον τεκμηριωμένες, αξιόπιστες και ευαίσθητες μέθοδοι ανάλυσης, με αποδεδειγμένη χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR σε εξαχθέν από τον όγκο DNA (από δείγμα ιστού ή πλάσματος).

Ο θετικός προσδιορισμός της κατάστασης της μετάλλαξης του EGFR χρησιμοποιώντας μέθοδο ανάλυσης βασισμένη είτε σε δείγμα ιστού ή σε δείγμα πλάσματος υποδεικνύει καταλληλότητα για θεραπεία με το TAGRISSO. Ωστόσο, εάν χρησιμοποιηθεί μέθοδος ανάλυσης με βάση το ctDNA πλάσματος και το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, συνιστάται η διενέργεια συμπληρωματικής ανάλυσης με δείγμα ιστού όταν είναι εφικτή, λόγω της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων με τη χρήση μεθόδου ανάλυσης με βάση το πλάσμα.

#### Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)

Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρος Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιάζουσες με τη Διάμεση Πνευμονοπάθεια ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. πνευμονίτιδα) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες περιπτώσεις βελτιώθηκαν ή υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με προγενέστερο ιστορικό ILD, φαρμακοεπαγόμενη ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έχρηζε θεραπείας με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή ομοιάζουσες με την ILD ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πνευμονίτιδα) αναφέρθηκαν σε 3,9% και ήταν θανατηφόρες σε 0,4% των 1.142 ασθενών που έλαβαν TAGRISSO στις μελέτες FLAURA και AURA. Η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 10,4% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνοτικής προέλευσης, 1,8% σε ασθενείς Ασιατικής εθνοτικής προέλευσης και 2,8% σε μη Ασιάτες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρέπει να διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση όλων των ασθενών με οξεία έναρξη και/ή ανεξήγητη επιδείνωση πνευμονικών συμπτωμάτων (δύσπνοιας, βήχα, πυρετού) προκειμένου να αποκλειστεί η ILD. Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ενόσω εκκρεμεί η διερεύνηση αυτών των συμπτωμάτων. Εάν διαγνωστεί ILD, το TAGRISSO πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία όπως απαιτείται. Η επαναχορήγηση του TAGRISSO θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους και του κινδύνου για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

#### Σύνδρομο Stevens-Johnson

Αναφορές περιστατικών συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν σπάνια αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με TAGRISSO. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου Stevens-Johnson. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν σύνδρομο Stevens-Johnson, το TAGRISSO θα πρέπει άμεσα να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά.

#### Παράταση του διαστήματος QTc

Σε ασθενείς που λαμβάνουν TAGRISSO εμφανίζεται παράταση του διαστήματος QTc. Η παράταση του διαστήματος QTc μπορεί να επιφέρει αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (π.χ. κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου) ή αιφνίδιο θάνατο. Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αρρυθμίας στις μελέτες FLAURA ή AURA (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) ηρεμίας (π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 ms) αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8).

Όταν είναι εφικτό, η χορήγηση της οσιμερτινίμης σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QT πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης με τη διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (ΗΚΓ) και τη μέτρηση ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ή σε εκείνους που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάστημα QTc μεγαλύτερο των 500 msec σε τουλάχιστον 2 διαφορετικά ΗΚΓ έως ότου το διάστημα QTc καταστεί μικρότερο των 481 msec ή επανέλθει στην αρχική τιμή και εάν το αρχικό QTc είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 481 msec, τότε να αρχίζει εκ νέου η χορήγηση του TAGRISSO σε μειωμένη δόση όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Η οσιμερτινίμη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας.

#### Μεταβολές στην καρδιακή συσταλτικότητα

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, το Κλάσμα Εξώθησης της Αριστερής Κοιλίας (LVEF) μειώνεται περισσότερο από ή ίσο με 10 ποσοστιαίες μονάδες και μία μείωση σε λιγότερο από 50% ανέκυψε στο 3,9% (35/908) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO, οι οποίοι είχαν μία αρχική και μία ακόλουθη εκτίμηση του LVEF. Σε ασθενείς με καρδιακούς παράγοντες κινδύνου και σε εκείνους με καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν το LVEF πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σχετικά καρδιακά σημεία/συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης του LVEF.

#### Κερατίτιδα

Κερατίτιδα αναφέρθηκε στο 0,7% (n=8) των 1.142 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO στις μελέτες FLAURA και AURA. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά κερατίτιδας, όπως οξεία ή επιδεινούμενη: φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, ευαισθησία στο φως, θامπή όραση, πόνο του οφθαλμού ή/και εξέρυθρους οφθαλμούς πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε οφθαλμίατρο (βλέπε παράγραφο 4.2 Πίνακα 1).

#### Ηλικία και σωματικό βάρος

Ηλικιωμένοι ασθενείς (>65 ετών) ή ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) ενδεχομένως βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 40 mg ή 80 mg, είναι πρακτικά «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την έκθεση της οσιμερτινίμης. Η οσιμερτινίμη μπορεί να αυξήσει την έκθεση υποστρωμάτων της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP) και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp).

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της οσιμερτινίμης

*In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι ο μεταβολισμός Φάσης I της οσιμερτινίμης διενεργείται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η συγχορήγηση με 200 mg ιτρακοναζόλης δις ημερησίως (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της οσιμερτινίμης (αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη κατά 24% και μείωση της C<sub>max</sub> κατά 20%). Κατά συνέπεια, οι αναστολείς του CYP3A4 δεν είναι πιθανό να επηρεάζουν την έκθεση της οσιμερτινίμης. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί περαιτέρω καταλυτικά ένζυμα.

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της οσιμερτινίμης

Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε ασθενείς, η AUC της οσιμερτινίμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση μειώθηκε κατά 78% όταν συγχορηγήθηκε με ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως επί 21 ημέρες). Ομοίως, η έκθεση στον μεταβολίτη AZ5104 μειώθηκε κατά 82% όσον αφορά στην AUC και 78% όσον αφορά στη  $C_{max}$ . Συνιστάται η αποφυγή της ταυτόχρονης χορήγησης ισχυρών επαγωγέων του CYP3A (π.χ. Φαινυτοΐνης, ριφαμπικίνης και καρβαμαζεπίνης) με το TAGRISSO. Μέτριου βαθμού επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. βοσεντάνη, εφραβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη) μπορεί επίσης να μειώσουν την έκθεση στην οσιμερτινίμη και πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ή να αποφεύγονται όταν είναι εφικτό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση για την προσαρμογή της δόσης του TAGRISSO. Η ταυτόχρονη χρήση του βαλσαμόχορτου αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Επίδραση δραστικών ουσιών που μειώνουν το γαστρικό οξύ στην οσιμερτινίμη

Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση ομεπραζόλης δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές των εκθέσεων της οσιμερτινίμης. Οι παράγοντες που τροποποιούν το γαστρικό pH μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το TAGRISSO χωρίς περιορισμούς.

#### Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις πλάσματος μπορεί να τροποποιηθούν από το TAGRISSO

Με βάση *in vitro* μελέτες, η οσιμερτινίμη είναι ανταγωνιστικός αναστολέας των μεταφορέων της BCRP.

Σε μια κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση του TAGRISSO με τη ροσουβαστατίνη (ευαίσθητο υπόστρωμα της BCRP) αύξησε την AUC και τη  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης κατά 35% και 72%, αντίστοιχα. Ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αγωγές με διάθεση εξαρτώμενη από την BCRP και στενό θεραπευτικό δείκτη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβολής του βαθμού ανοχής στην ταυτόχρονα χορηγούμενη αγωγή ως αποτέλεσμα της αυξημένης έκθεσης κατά τη διάρκεια λήψης του TAGRISSO (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής, η συγχορήγηση του TAGRISSO με σιμβαστατίνη (ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4) μείωσε την AUC και τη  $C_{max}$  της σιμβαστατίνης κατά 9% και 23% αντίστοιχα. Οι μεταβολές αυτές είναι μικρές και δεν είναι πιθανό να έχουν κλινική σημασία. Οι κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP3A4 δεν είναι πιθανές. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μειωμένης έκθεσης στα ορμονικά αντισυλληπτικά.

Σε μία κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα X του πρεγνάνιου, η συγχορήγηση του TAGRISSO με φεξοφενιδίνη (υπόστρωμα της P-gr) αύξησε την AUC και τη  $C_{max}$  της φεξοφενιδίνης κατά 56% (90% CI 35, 79) και 76% (90% CI 49, 108) μετά από μία εφάπαξ δόση και 27% (90% CI 11, 46) και 25% (90% CI 6, 48) στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με διάθεση εξαρτώμενη από την P-gr και με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη, δαβιγατράνη, αλισκιρένη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία μεταβληθείσας ανοχής, ως αποτέλεσμα αυξημένης έκθεσης στη συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, ενώ λαμβάνουν το TAGRISSO (βλ. παράγραφο 5.2).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Αντισύλληψη αρρένων και θήλεων ατόμων

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για την αποφυγή εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης του TAGRISSO. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για τη χρήση αποτελεσματικών μέσων αντισύλληψης για τις ακόλουθες χρονικές περιόδους μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν: τουλάχιστον 2 μήνες για τις γυναίκες και 4 μήνες για τους άνδρες. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μειωμένης έκθεσης στα ορμονικά αντισυλληπτικά.

### Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα αναφορικά με τη χρήση της οσιμερτινίμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου, και θάνατο των νεογνών, βλέπε παράγραφο 5.3). Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα προκλινικά δεδομένα, η οσιμερτινίμη μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου όταν χορηγείται σε μια έγκυο γυναίκα. Το TAGRISSO δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με την οσιμερτινίμη.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η οσιμερτινίμη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Οι πληροφορίες για την έκκριση της οσιμερτινίμης ή των μεταβολιτών της στο γάλα των ζώων είναι ανεπαρκείς. Ωστόσο, η οσιμερτινίμη και οι μεταβολίτες της ανιχνεύθηκαν στα θηλάζοντα κουτάβια και υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη των κουταβιών και την επιβίωση (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TAGRISSO.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του TAGRISSO στην ανθρώπινη γονιμότητα. Τα αποτελέσματα μελετών σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η οσιμερτινίμη επιδρά στα άρρενα και τα θήλαα όργανα αναπαραγωγής και θα μπορούσε να μειώσει τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το TAGRISSO δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

##### Μελέτες σε ασθενείς με MMKΠ θετικό για μεταλλάξεις του EGFR

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω παρουσιάζουν την έκθεση στο TAGRISSO σε 1.142 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα θετικό για μεταλλάξεις του EGFR. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης 3 (FLAURA, πρώτη γραμμή και AURA3, δεύτερη γραμμή μόνο), δύο μελέτες ενός σκέλους (AURAx και AURA2, δεύτερη γραμμή ή μεγαλύτερη) και μία μελέτη Φάσης 1 (AURA1, πρώτη γραμμή ή μεγαλύτερη) (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν Βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) ήταν διάρροια (49%) και εξάνθημα (47%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και Βαθμού 4 σε αμφοτέρως τις μελέτες ήταν 9,7% και 0,9% αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO 80 mg άπαξ ημερησίως, οι μειώσεις της δόσης εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν σε 2,1% των ασθενών. Το ποσοστό διακοπής εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 4,3%.

Ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ILD, φαρμακοεπαγόμενη ILD, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία που έχριζε θεραπείας με στεροειδή, ή οποιαδήποτε ένδειξη κλινικά ενεργής ILD αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του ρυθμού και της αγωγιμότητας όπως αξιολογούνται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) ηρεμίας (π.χ. διάστημα QTc μεγαλύτερο των 470 ms) αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς το LVEF κατά τη διαλογή και κάθε 12 εβδομάδες στη συνέχεια.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί σύμφωνα με τις κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 2, όπου είναι δυνατόν, με βάση τη συχνότητα εμφάνισης των συγκρίσιμων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ένα αθροιστικό σύνολο από 1.142 ασθενείς με MMKΠ θετικούς για μεταλλάξεις του EGFR, οι οποίοι έλαβαν TAGRISSO σε δόση των 80 mg ημερησίως στις μελέτες FLAURA, AURA3, AURAx, AURA 2 και AURA 1.



Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο λεξικό MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι ταξινομημένες βάσει συχνότητας, με τις συχνότερες ενέργειες να παρατίθενται πρώτες. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Επιπλέον, η κατηγορία συχνότητας που αντιστοιχεί σε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στη σύμβαση CIOMS III και ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )· συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )· όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )· σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )· πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )· μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις μελέτες<sup>a</sup> FLAURA και AURA**

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Όρος MedDRA	Όρος ευρετηρίου CIOMS/συνολική συχνότητα (όλοι οι βαθμοί κατά CTCAE) <sup>b</sup>	Συχνότητα βαθμού 3 ή υψηλότερου κατά CTCAE
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Διάμεση πνευμονοπάθεια <sup>γ</sup>	Συχνή (3,9%) <sup>δ</sup>	1,5%
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνή (49%)	1,2%
	Στοματίτιδα	Πολύ συχνή (20%)	0,2%
Οφθαλμικές διαταραχές	Κερατίτιδα <sup>ε</sup>	Όχι συχνή (0,7%)	0,1%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα <sup>στ</sup>	Πολύ συχνή (47%)	0,9%
	Ξηροδερμία <sup>ζ</sup>	Πολύ συχνή (33%)	0,1%
	Παρουχία <sup>η</sup>	Πολύ συχνή (31%)	0,3%
	Κνησμός <sup>θ</sup>	Πολύ συχνή (17%)	0,1%
	Πολύμορφο ερύθημα <sup>ι</sup>	Όχι συχνή (0,35%)	0%
	Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>ια</sup>	Σπάνια (0,02%)	
	Δερματική αγγειίτιδα <sup>ιβ</sup>	Όχι συχνή (0,26%)	
Παρακλινικές εξετάσεις	Παράταση του διαστήματος QTc <sup>ιγ</sup>	Όχι συχνή (0,9%)	
(Ευρήματα βασισμένα σε αποτελέσματα εξετάσεων που συνιστούν μεταβολές της βαθμονόμησης κατά CTCAE)	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος <sup>ιδ</sup>	Πολύ συχνή (54%)	1,6%
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος <sup>ιδ</sup>	Πολύ συχνή (68%)	1,5%

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Όρος MedDRA	Όρος ευρετηρίου CIOMS/συνολική συχνότητα (όλοι οι βαθμοί κατά CTCAE) <sup>β</sup>	Συχνότητα βαθμού 3 ή υψηλότερου κατά CTCAE
	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος <sup>δ</sup>	Πολύ συχνή (67%)	7,2%
	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος <sup>δ</sup>	Πολύ συχνή (35%)	4,1%

<sup>α</sup> Αθροιστικά δεδομένα των μελετών FLAURA και AURA (AURA3, AURAex, AURA2 και AURA1) <sup>γ</sup> συνοψίζονται μόνον συμβάντα ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του TAGRISSO ως τυχαίοποιημένη θεραπεία τους.

<sup>β</sup> Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI), έκδοση 4.0.

<sup>γ</sup> Περιλαμβάνονται περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα.

<sup>δ</sup> Αναφέρθηκαν 54 περιπτώσεις συμβάντων βαθμού 5 (θανατηφόρων) κατά CTCAE.

<sup>ε</sup> Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Κερατίτιδα, στικτή κερατίτιδα, διάβρωση του κερατοειδούς, έλκωμα του επιθηλίου του κερατοειδούς.

<sup>στ</sup> Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων για ΑΣ εξανθημάτων: Εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κνησιώδες εξάνθημα, φυσαλιδώδες εξάνθημα, θυλακιδώδες εξάνθημα, ερύθημα, θυλακίτιδα, ακμή, δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, φαρμακευτικό εξάνθημα, διάβρωση δέρματος.

<sup>ζ</sup> Περιλαμβάνει περιστατικά που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Ξηροδερμία, ρωγμές δέρματος, ξήρωση, έκζεμα, ξηρόδερμα.

<sup>η</sup> Περιλαμβάνει περιστατικά που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: Διαταραχή της κοίτης των ονύχων, φλεγμονή της κοίτης όνυχα, λοίμωξη της κοίτης όνυχα, δυσχρωματισμός όνυχα, χρώση όνυχα, διαταραχή όνυχα, τοξικότητα όνυχα, δυστροφία όνυχα, λοίμωξη των ονύχων, ραβδώσεις ονύχων, ονυχαλγία, ρήξη όνυχα, ονυχόλυση, ονυχομάδηση, ονυχομαλακία, παρονυχία.

<sup>θ</sup> Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: κνησμός, κνησμός γενικευμένος, κνησμός των βλεφάρων.

<sup>ι</sup> Τέσσερις από τους 1142 ασθενείς στις μελέτες AURA και FLAURA ανέφεραν πολύμορφο ερύθημα. Ελήφθησαν επίσης αναφορές για πολύμορφο ερύθημα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων 7 αναφορών από μια μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (N=3578).

<sup>ια</sup> Αναφέρθηκε ένα συμβάν σε μια μελέτη μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και η συχνότητα προέκυψε από τις μελέτες FLAURA και AURA και τη μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (N = 4720).

<sup>ιβ</sup> Εκτιμώμενη συχνότητα. Το ανώτατο όριο του 95% CI για την σημειακή εκτίμηση (point estimate) είναι 3/1142 (0,26%).

<sup>ιγ</sup> Αναπαριστά τη συχνότητα εμφάνισης των ασθενών οι οποίοι είχαν παράταση του διαστήματος QTcF > 500 msec.

<sup>ιδ</sup> Αναπαριστά τη συχνότητα εμφάνισης των εργαστηριακών ευρημάτων, όχι των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων.

Τα ευρήματα ασφάλειας στις μελέτες ενός σκέλους Φάσης 2 AURAex και AURA2 ήταν γενικά σύμφωνα με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο σκέλος TAGRISSO της μελέτης AURA3. Δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετη ή απρόσμενη τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνες ως προς το είδος, τη σοβαρότητα και τη συχνότητα.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

##### Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)

Στις μελέτες FLAURA και AURA, η συχνότητα εμφάνισης ILD ήταν 10,4% σε ασθενείς Ιαπωνικής εθνοτικής προέλευσης, 1,8% σε ασθενείς μη Ιαπωνικής Ασιατικής εθνοτικής προέλευσης και 2,8% σε μη Ασιάτες ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης της ILD ή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που ομοιάζουν με την ILD ήταν 85 ημέρες (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Παράταση του διαστήματος QTc

Από τους 1.142 ασθενείς των μελετών FLAURA και AURA υπό θεραπεία με TAGRISSO 80 mg, το 0,9% των ασθενών (n=10) διαπιστώθηκε ότι είχε QTc μεγαλύτερο των 500 msec και το 3,6% των ασθενών (n=41) είχε αύξηση του αρχικού QTc μεγαλύτερη των 60 msec. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής με το TAGRISSO προέβλεψε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αύξηση της παράτασης του διαστήματος QTc. Δεν αναφέρθηκαν αρρυθμίες σχετιζόμενες με το διάστημα QTc στις μελέτες FLAURA ή AURA (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

### Επιπτώσεις του γαστρεντερικού συστήματος

Στις μελέτες FLAURA και AURA, αναφέρθηκε διάρροια στο 49% των ασθενών, εκ των οποίων το 39% ήταν συμβάντα Βαθμού 1, το 8,0% ήταν Βαθμού 2 και το 1,2% ήταν Βαθμού 3· δεν αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5. Απαιτήθηκε μείωση της δόσης στο 0,2% των ασθενών και διακοπή της δόσης στο 1,4%. Ένα συμβάν (0,1%) οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Στη μελέτη FLAURA και AURA3 ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 19 ημέρες και 22 ημέρες, αντίστοιχα, και η διάμεση διάρκεια των συμβάντων Βαθμού 2 ήταν 19 ημέρες και 6 ημέρες, αντίστοιχα.

### Αιματολογικά συμβάντα

Έχουν παρατηρηθεί πρώιμες μειώσεις των διάμεσων εργαστηριακών μετρήσεων των λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TAGRISSO, οι οποίες σταθεροποιήθηκαν με την πάροδο του χρόνου και στη συνέχεια παρέμειναν πάνω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητα συμβάντα λευκοπενίας, λεμφοπενίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, τα περισσότερα από τα οποία ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της δόσης.

### Ηλικιωμένοι

Στις μελέτες FLAURA και AURA3 (N=1.142) το 43% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερης, και το 13% ήταν ηλικίας 75 ετών και μεγαλύτερης. Σε σύγκριση με νεότερα άτομα (<65), περισσότεροι ασθενείς ≥65 ετών ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επέφεραν τροποποιήσεις της δόσης του φαρμάκου της μελέτης (διακοπές ή μειώσεις) (13,4% έναντι 7,6%). Τα είδη των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς ανέφεραν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς (13,4% έναντι 9,3%). Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές αποτελεσματικότητας μεταξύ των ατόμων αυτών και των νεότερων ατόμων. Παρατηρήθηκε ένα σταθερό πρότυπο στα αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στην ανάλυση των μελετών AURA Φάσης 2.

### Χαμηλό σωματικό βάρος

Σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) που λαμβάνουν TAGRISSO 80 mg αναφέρθηκαν υψηλότερες συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού ≥3 (52% έναντι 35%) και παράταση του QTc (14% έναντι 4%) από ασθενείς με μεγαλύτερο σωματικό βάρος (≥50 kg).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Στις κλινικές δοκιμές με TAGRISSO ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών έλαβε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις έως 240 mg χωρίς την εμφάνιση τοξικοτήτων περιοριστικών της δόσης. Στις μελέτες αυτές, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ημερήσιες δόσεις TAGRISSO 160 mg και 240 mg εμφάνισαν αύξηση της συχνότητας και της βαρύτητας ενός αριθμού συνήθων ΑΣ επαγόμενων από τον EGFR TKI (κυρίως διάρροια και δερματικό εξάνθημα) συγκριτικά με τη δόση των 80 mg. Η εμπειρία από ακούσιες υπερδοσολογίες στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Όλες οι περιπτώσεις αφορούσαν σε μεμονωμένα περιστατικά ασθενών που έλαβαν εσφαλμένα μια επιπλέον ημερήσια δόση TAGRISSO, χωρίς να προκύψουν κλινικά επακόλουθα.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας του TAGRISSO. Σε περίπτωση εικαζόμενης υπερδοσολογίας, το TAGRISSO πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να αρχίζει συμπτωματική θεραπεία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης κωδικός ATC: L01XE35.

#### Μηχανισμός δράσης

Η οσιμερτινίμη είναι Αναστολέας της Τυροσινικής Κινάσης (TKI). Αποτελεί μη αναστρέψιμο αναστολέα των Υποδοχέων του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (EGFR) που φέρουν μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης (EGFRm) και TKI-ανθεκτική μετάλλαξη T790M.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

*In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η οσιμερτινίμη έχει υψηλή δραστηριότητα και ανασταλτική δράση έναντι του EGFR σε ένα ευρύ φάσμα όλων των κλινικά σχετικών κυτταρικών σειρών μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (MMKΠ) με μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης του EGFR και μεταλλάξεις T790M (φαινόμενες IC<sub>50</sub> από 6 nM έως 54 nM έναντι του φωσφορυλιωμένου EGFR). Αυτό επιφέρει αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης, ενώ εμφανίζεται σημαντικά μικρότερη δράση έναντι του EGFR σε κυτταρικές σειρές φυσικού τύπου (φαινόμενες IC<sub>50</sub> από 480 nM έως 1,8 nM έναντι φωσφορυλιωμένου EGFR). Η *in vivo* από του στόματος χορήγηση οσιμερτινίμης προκάλεσε συρρίκνωση του όγκου τόσο σε ξενομοσχεύματα MMKΠ που φέρουν EGFRm και T790M καθώς και σε διαγονιδιακά μοντέλα όγκου πνεύμονα ποντικών.

#### Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Το δυναμικό παράτασης του διαστήματος QTc από το TAGRISSO αξιολογήθηκε σε 210 ασθενείς που έλαβαν οσιμερτινίμη 80 mg ημερησίως στη μελέτη AURA2. Συλλέχθηκαν διαδοχικά ΗΚΓ μετά από εφάπαξ δόση καθώς και στη σταθεροποιημένη κατάσταση προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της οσιμερτινίμης στα διαστήματα QTc. Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής προέβλεψε σχετιζόμενη με το φάρμακο παράταση του διαστήματος QTc κατά 14 msec στα 80 mg με άνω όριο 16 msec (90% CI).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Μη προθεραπευμένος θετικός για μεταλλάξεις του EGFR τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός MMKΠ – FLAURA

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για τη θεραπεία ασθενών με θετικό για μεταλλάξεις του EGFR, τοπικά προχωρημένο, που δεν επιδέχεται χειρουργική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία, ή μεταστατικό MMKΠ, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, καταδείχθηκε σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη (FLAURA). Τα δείγματα ιστών όγκου ασθενούς όφειλαν να έχουν μία από τις δύο κοινές μεταλλάξεις EGFR που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την ευαισθησία στους EGFR TKI (Ex19del ή L858R), όπως προσδιορίζονται από τοπική ή κεντρική εξέταση.

Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν 1:1, ώστε να λάβουν TAGRISSO (n=279, 80 mg από στόματος άπαξ ημερησίως) ή EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (n=277, γεφτινίμη 250 mg από στόματος άπαξ ημερησίως ή ερλοτινίμη 150 mg από στόματος άπαξ ημερησίως). Η τυχαίοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τον τύπο μετάλλαξης του EGFR (Ex19del ή L858R) και την εθνοτική προέλευση (Ασιατική ή μη-Ασιατική). Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία της μελέτης μέχρι την εμφάνιση δυσανεξίας στη θεραπεία ή διαπίστωση του ερευνητή ότι ο ασθενής δεν παρουσίαζε πλέον κλινικό όφελος. Για τους ασθενείς που έλαβαν EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα, η μετάβαση μετά την εξέλιξη σε θεραπεία με ανοικτής επισήμανσης TAGRISSO επιτρεπόταν υπό την προϋπόθεση ότι τα δείγματα όγκου ήταν θετικά στη μετάλλαξη T790M. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της

αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 64 έτη (εύρος 26-93 έτη),  $\geq 75$  ετών (14%), θήλεις (63%), Λευκοί (36%), Ασιάτες (62%), ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (64%), κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 (100%) με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), με μεταστατική νόσο των οστών (36%), με εξω-θωρακικές σπλαγχνικές μεταστάσεις (35%), με μεταστάσεις του ΚΝΣ (21%, προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιατρικό ιστορικό, και/ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία σε μεταστάσεις του ΚΝΣ).

Το TAGRISSO κατέδειξε μία κλινικά σημαίνουσα και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS σε σύγκριση με τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες (διάμεση διάρκεια PFS 18,9 μήνες και 10,2 μήνες, αντίστοιχα, HR=0,46, 95% CI: 0,37, 0,57, P<0,0001). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της FLAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή συνοψίζονται στον Πίνακα 3, και η καμπύλη Kaplan-Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης φαίνεται στην Εικόνα 1. Η τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS, 58% ωρίμανση δεδομένων) κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση με μια Αναλογία Κίνδυνου (HR) 0,799 (95,05% CI: 0,641, 0,997) και έναν κλινικά σημαντικό διάμεσο χρόνο επιβίωσης σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο TAGRISSO σε σύγκριση με τον EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (Πίνακας 3 και Εικόνα 2). Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υπό θεραπεία με TAGRISSO ήταν εν ζωή στους 12, 18, 24 και 36 μήνες (89%, 81%, 74% και 54% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό θεραπεία με EGFR TKI συγκριτικό παράγοντα (83%, 71%, 59% και 44% αντίστοιχα). Η ανάλυση των καταληκτικών σημείων μετά την εξέλιξη κατέδειξε ότι το όφελος στην PFS διατηρήθηκε και στις επακόλουθες γραμμές θεραπειάς.

**Πίνακας 3. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της FLAURA κατά την αξιολόγηση του ερευνητή**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γεφιτινίμηπ ή ερλοτινίμηπ) (N=277)
<b>Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση</b>		
Αριθμός των Συμβάντων (62% ωρίμανση)	136 (49)	206 (74)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
HR (95% CI), P-τιμή	0,46 (0,37, 0,57); P < 0,0001	
<b>Συνολική Επιβίωση</b>		
Αριθμός των θανάτων, (58% ωρίμανση)	155 (56)	166 (60)
Διάμεση Συνολική Επιβίωση σε μήνες (95% CI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95,05% CI), P-τιμή	0,799 (0,641, 0,997), P=0,0462 †	

<b>Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης*<sup>1</sup></b>		
Αριθμός των ανταποκρίσεων (n), Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	223 80% (75, 85)	210 76% (70, 81)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή	1,3 (0,9, 1,9), P=0,2421	
<b>Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR)*</b>		
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
<b>Δεύτερη Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2)</b>		
Αριθμός ασθενών με δεύτερη εξέλιξη (%)	73 (26)	106 (38)
Διάμεση PFS2, μήνες (95% CI)	NC (23,7, NC)	20,0 (18,0, NC)
HR (95% CI), P-τιμή	0,58 (0,44, 0,78), P=0,0004	
<b>Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TFST)</b>		
Αριθμός των ασθενών που έλαβαν την πρώτη επακόλουθη θεραπεία ή απεβίωσαν (%)	115 (41)	175 (63)
Διάμεσος TFST, μήνες (95% CI)	23,5 (22,0, NC)	13,8 (12,3, 15,7)
HR (95% CI), P-τιμή	0,51 (0,40, 0,64); P<0,0001	
<b>Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TSST)</b>		
Αριθμός των ασθενών που έλαβαν τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή απεβίωσαν (%)	75 (27)	110 (40)
Διάμεσος TSST, μήνες (95% CI)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
HR (95% CI), P-value	0,60 (0,45, 0,80), P=0,0005	

HR=Αναλογία Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Μη Υπολογίσιμο

Τα αποτελέσματα της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS), του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR), της Διάρκειας της Ανταπόκρισης (DoR) και της Δεύτερης Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2) βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST).

\*Με βάση μη επιβεβαιωμένη ανταπόκριση

Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 15,0 μήνες για ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO και 9,7 μήνες για ασθενείς που έλαβαν EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες.

Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της επιβίωσης ήταν 35,8 μήνες για ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO και 27,0 μήνες για ασθενείς που έλαβαν EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες.

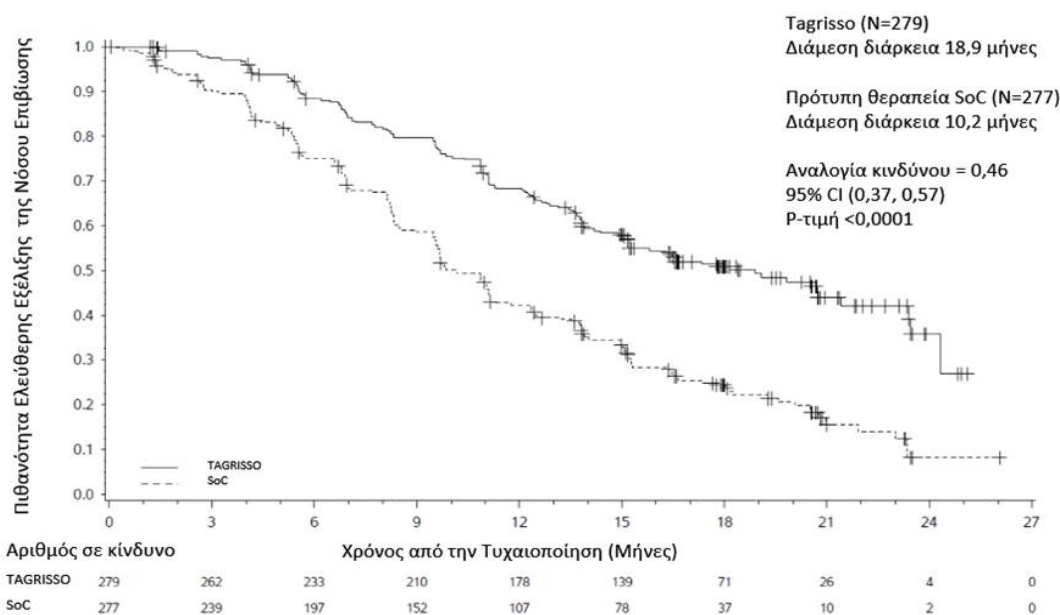
Τα αποτελέσματα της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης (PFS), του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR), της Διάρκειας της Ανταπόκρισης (DoR), της Δεύτερης Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης μετά την έναρξη της πρώτης επακόλουθης θεραπείας (PFS2), του Χρόνου από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TFST) και του Χρόνου από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ή τον θάνατο (TSST) προέρχονται από δεδομένα με ημερομηνία αποκοπής 12 Ιουνίου 2017. Τα αποτελέσματα της Συνολικής Επιβίωσης (OS) προέρχονται από δεδομένα με ημερομηνία αποκοπής 25 Ιουνίου 2019.

Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO, ο Λόγος πιθανοτήτων >1 ευνοεί το TAGRISSO

† Προσαρμοσμένη για ενδιάμεση ανάλυση (25% ωρίμανση δεδομένων), p-τιμή < 0,0495 απαιτήθηκε για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

<sup>1</sup> Τα αποτελέσματα του Ποσοστού Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR) μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) ήταν σε συνέπεια με εκείνα που καταγράφηκαν βάσει της αξιολόγησης του ερευνητή, το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης μέσω αξιολόγησης BICR ήταν 78% (95% CI: 73, 83) για το TAGRISSO και 70% (95% CI: 65, 76) για τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες.

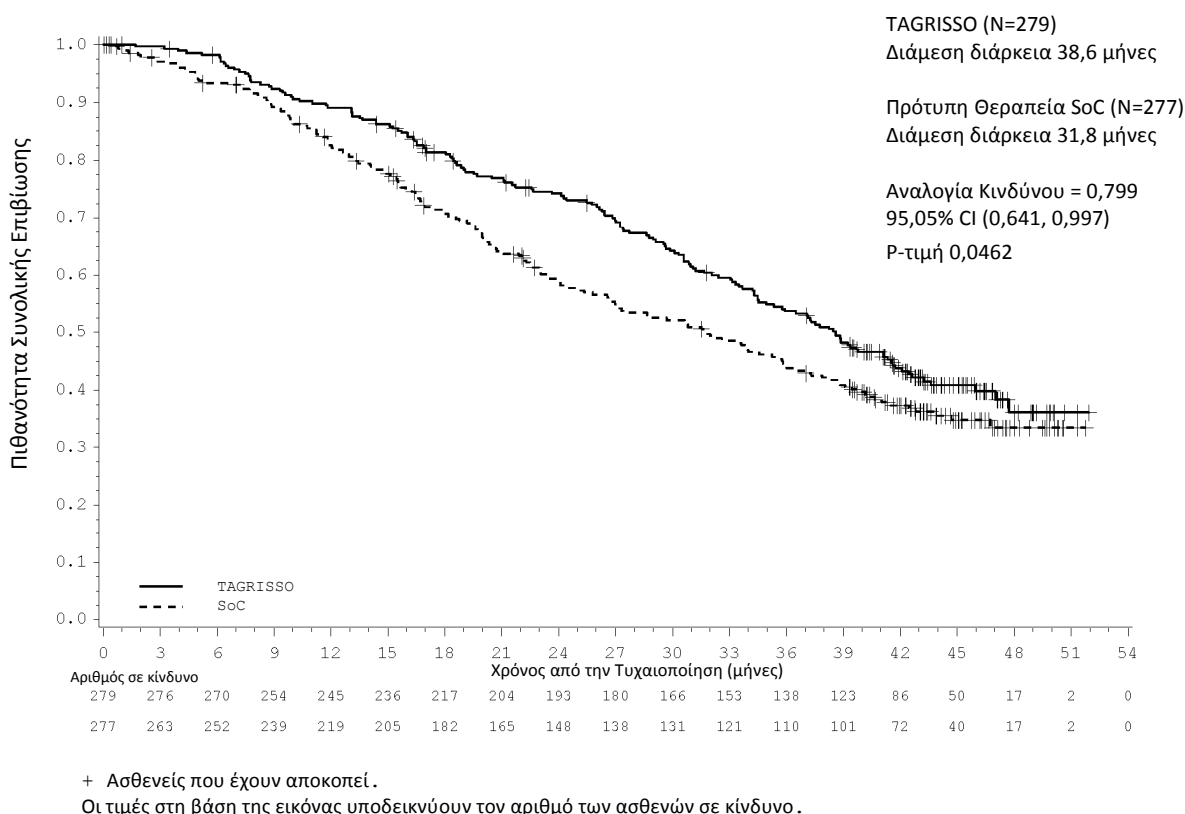
## Εικόνα 1. Καμπύλες Kaplan-Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης, όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή στη μελέτη FLAURA



+ Ασθενείς που έχουν αποκοπεί.

Οι τιμές στη βάση της εικόνας υποδεικνύουν τον αριθμό των ασθενών σε κίνδυνο.

## Εικόνα 2. Καμπύλες Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης στη μελέτη FLAURA



Το όφελος της PFS με το TAGRISSO σε σύγκριση με τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες ήταν συνεπές μεταξύ όλων των προκαθορισμένων υποομάδων που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της εθνοτικής προέλευσης, της ηλικίας, τού φύλου, του ιστορικού καπνίσματος, την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την ένταξη στη μελέτη και του τύπου μετάλλαξης του EGFR (διαγραφή στο εξώνιο 19 ή L858R).

### Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στη μελέτη FLAURA

Ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ που δεν έχρηζαν στεροειδών και με σταθερή νευρολογική κατάσταση για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ριζικής θεραπείας και των στεροειδών, ήταν επιλέξιμοι για τυχαιοποίηση στη μελέτη FLAURA. Από τους 556 ασθενείς, οι 200 ασθενείς είχαν διαθέσιμο απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου κατά την αρχική εκτίμηση. Η αξιολόγηση από τη BICR αυτών των απεικονιστικών εξετάσεων του εγκεφάλου είχε ως αποτέλεσμα την ταυτοποίηση μίας υποομάδας 128/556 (23%) ασθενών με μεταστάσεις του ΚΝΣ και τα δεδομένα αυτά συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Η αποτελεσματικότητα στο ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 στη FLAURA κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS του ΚΝΣ (HR=0,48, 95% CI 0,26, 0,86, P=0,014).

### **Πίνακας 4. Αποτελεσματικότητα επί του ΚΝΣ βάση BICR σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ με απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου κατά την αρχική εκτίμηση στη μελέτη FLAURA**



Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISO N=61	EGFR TKI συγκριτικός παράγοντας (γεφτινίμπη ή ερλοτινίμπη) N=67
<b>Ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωση ΚΝΣ<sup>1</sup></b>		
Αριθμός των Συμβάντων (%)	18 (30)	30 (45)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)
HR (95% CI), P-τιμή	0,48 (0,26, 0,86), P=0,014	
Ελεύθεροι εξέλιξης στο ΚΝΣ και ζώντες στους 6 μήνες (%) (95% CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Ελεύθεροι εξέλιξης στο ΚΝΣ και ζώντες στους 12 μήνες (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

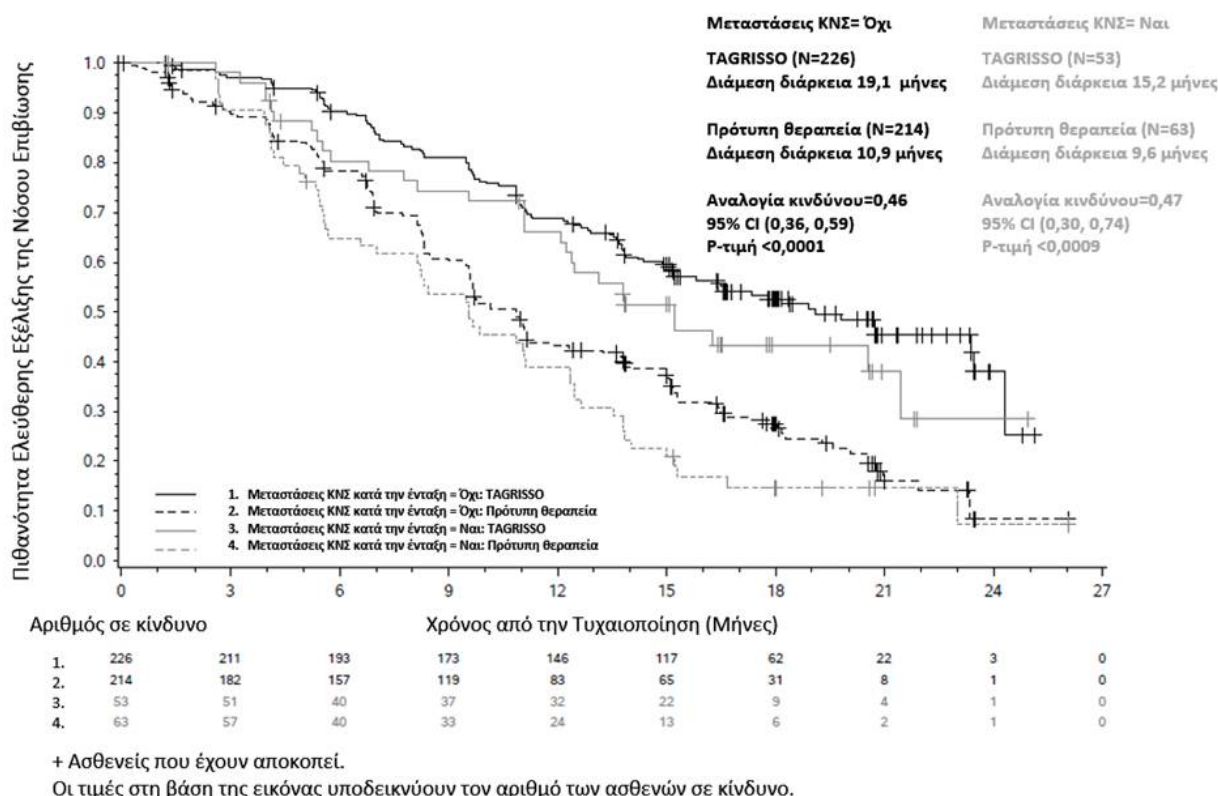
HR=Αναλογία Κινδύνου, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης, NC=Μη Υπολογίσιμο

Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO, ο Λόγος πιθανοτήτων >1 ευνοεί το TAGRISSO

<sup>1</sup> Η PFS στο ΚΝΣ που καθορίστηκε με τα κριτήρια RECIST v1.1, από τη BICR επί του ΚΝΣ (μετρήσιμες και μη μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη βάση BICR) n=61 για το TAGRISSO και n=67 για τους EGFR TKI συγκριτικούς παράγοντες, οι ανταποκρίσεις είναι μη επιβεβαιωμένες.

Μία προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδας για την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση, με βάση την κατάσταση μεταστάσεων του ΚΝΣ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, το ιατρικό ιστορικό, και/ή προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) κατά την ένταξη στη μελέτη πραγματοποιήθηκε στη μελέτη FLAURA και παρουσιάζεται στην Εικόνα 3. Ανεξάρτητα από την κατάσταση βλάβης στο ΚΝΣ κατά την ένταξη στη μελέτη, οι ασθενείς στο σκέλος του TAGRISSO παρουσίασαν όφελος αναφορικά με την αποτελεσματικότητα σε σχέση με εκείνους στο σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων, και υπήρξαν λιγότεροι ασθενείς με νέες βλάβες του ΚΝΣ στο σκέλος του TAGRISSO σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων, 34/277 [12,3%]). Στην υποομάδα ασθενών χωρίς βλάβες του ΚΝΣ κατά την ένταξη, ο αριθμός των νέων βλαβών του ΚΝΣ ήταν μικρότερος στο σκέλος του TAGRISSO σε σύγκριση με το σκέλος των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων (7/226 [3,1%] έναντι 15/214 [7,0%] αντίστοιχα).

**Εικόνα 3. Συνολική Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ως προς την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την ένταξη στη μελέτη, καμπύλη Kaplan-Meier (πλήρης ανάλυση) στη μελέτη FLAURA**



### Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν σε Ασθενείς (PRO)

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και τα δεδομένα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Το LC13 αρχικά δόθηκε μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 6 εβδομάδες, στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Το C30 αξιολογήθηκε κάθε 6 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Κατά την αρχική εκτίμηση, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, τη λειτουργία ή τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) μεταξύ των σκελών του TAGRISSO και των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων (γεφτινίμη ή ερλοτινίμη). Η συμμόρφωση κατά το διάστημα των πρώτων 9 μηνών ήταν γενικά υψηλή ( $\geq 70\%$ ) και παρόμοια σε αμφοτέρωτα τα σκέλη.

#### *Ανάλυση βασικών συμπτωμάτων του καρκίνου του πνεύμονα*

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από την έναρξη έως τον μήνα 9 έδειξαν παρόμοιες βελτιώσεις στις ομάδες του TAGRISSO και του EGFR TKI συγκριτικού παράγοντα για πέντε προκαθορισμένα πρωτεύοντα συμπτώματα εκβάσεων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (βήχας δύσπνοια, θωρακικό άλγος, κόπωση και απώλεια όρεξης), με βελτίωση στο βήχα, επιτυγχάνοντας την καθιερωμένη κλινικά σχετική αποκοπή. Έως τον μήνα 9 δεν παρουσιάστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές σε συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς μεταξύ των ομάδων του TAGRISSO και του EGFR TKI συγκριτικού παράγοντα (όπως αξιολογήθηκαν από μία διαφορά  $\geq 10$  βαθμών).

#### *Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής και ανάλυση βελτίωσης της σωματικής λειτουργίας*

Και οι δύο ομάδες ανέφεραν παρόμοιες βελτιώσεις στους περισσότερους τομείς λειτουργίας και την καθολική κατάσταση υγείας/σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, υποδεικνύοντας ότι η κατάσταση της υγείας των ασθενών βελτιώθηκε συνολικά. Έως τον μήνα 9, δεν παρουσιάστηκαν

κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων του TAGRISSO και των EGFR TKI συγκριτικών παραγόντων στη λειτουργία ή τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής.

#### *Προθεραπευμένοι ασθενείς με MMKP θετικό στη μετάλλαξη T790M-AURA3*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του TAGRISSO για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKP με μετάλλαξη T790M, των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί ή μετά από θεραπεία με EGFR TKI, καταδείχθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 (AURA3). Για όλους τους ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν MMKP θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR, η οποία ταυτοποιήθηκε μέσω της δοκιμασίας προσδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο πριν από την τυχαιοποίηση. Η κατάσταση μετάλλαξης T790M αξιολογήθηκε επίσης χρησιμοποιώντας το κυκλοφορούν DNA του όγκου στο αίμα (ctDNA) που έχει εξαχθεί από δείγμα πλάσματος ληφθέντος κατά τη διάρκεια της διαλογής. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (PFS), όπως αξιολογήθηκε από ερευνητή. Τα επιπρόσθετα μέτρα εκβάσεων αποτελεσματικότητας συμπεριείλαβαν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) και τη συνολική επιβίωση (OS), όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 (TAGRISSO: χημειοθεραπεία με δύο παράγοντες με βάση την πλατίνα), για να πάρουν TAGRISSO (n=279) ή χημειοθεραπεία με δύο παράγοντες με βάση την πλατίνα (n=140). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με την εθνοτική προέλευση (Ασιατική και μη Ασιατική). Οι ασθενείς στο σκέλος TAGRISSO έλαβαν TAGRISSO 80 mg από στόματος άπαξ ημερησίως μέχρι δυσανεξία στη θεραπεία ή διαπίστωση του ερευνητή ότι ο ασθενής δεν παρουσίαζε πλέον κλινικό όφελος. Η χημειοθεραπεία αποτελούνταν από πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> με καρβοπλατίνη AUC5 ή πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> με σισπλατίνη 75 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών έως 6 κύκλους. Οι ασθενείς, των οποίων η νόσος δεν έχει εξελιχθεί μετά από τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, μπορούν να πάρουν θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη (πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών). Τα άτομα στο σκέλος χημειοθεραπείας που είχαν αντικειμενική ακτινολογική εξέλιξη (από τον ερευνητή και επιβεβαιωμένη από ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση απεικόνισης) είχαν την ευκαιρία να αρχίσουν θεραπεία με TAGRISSO.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 62, ≥ 75 ετών (15%), θήλειες (64%), λευκοί (32%), Ασιάτες (65%), ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (68%), κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 (100%) με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Πενήντα τέσσερα τοις εκατό (54%) των ασθενών είχαν εξω-θωρακικές σπλαγχνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 34% με μεταστάσεις του ΚΝΣ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης του ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ιατρικό ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, ή/και προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) και 23% με ηπατικές μεταστάσεις. Σαράντα δύο τοις εκατό (42%) των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο των οστών.

Η μελέτη AURA3 κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση σε ασθενείς υπό θεραπεία με TAGRISSO σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και η καμπύλη Kaplan-Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης φαίνεται στην Εικόνα 4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σκελών της θεραπείας στην τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS).

#### **Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AURA3 κατά την αξιολόγηση του ερευνητή**

<b>Παράμετρος Αποτελεσματικότητας</b>	<b>TAGRISSO (N=279)</b>	<b>Χημειοθεραπεία (Πεμετρεξίδη/Σισπλατίνη ή Πεμετρεξίδη/Καρβοπλατίνη) (N=140)</b>
<b>Ελεύθερη Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωση</b>		

Αριθμός των Συμβάντων (% ολοκλήρωση)	140 (50)	110 (79)
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	10,1 (8,3, 12,3)	4,4 (4,2, 5,6)
HR (95%CI), P-τιμή	0,30 (0,23,0,41), P <0,001	
<b>Συνολική επιβίωση (OS)<sup>1</sup></b>		
Αριθμός των Θανάτων (% ολοκλήρωση)	188 (67,4)	93 (66,4)
Διάμεση OS, Μήνες (95% CI)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
HR (95,56 %CI), P-τιμή	0,87 (0,67, 1,13), P = 0,277	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>2</sup></b>		
Αριθμός των ανταποκρίσεων, Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή	5,4 (3,5, 8,5), P <0,001	
<b>Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR)<sup>2</sup></b>		
Διάμεση, Μήνες (95% CI)	9,7 (8,3, 11,6)	4,1 (3,0, 5,6)

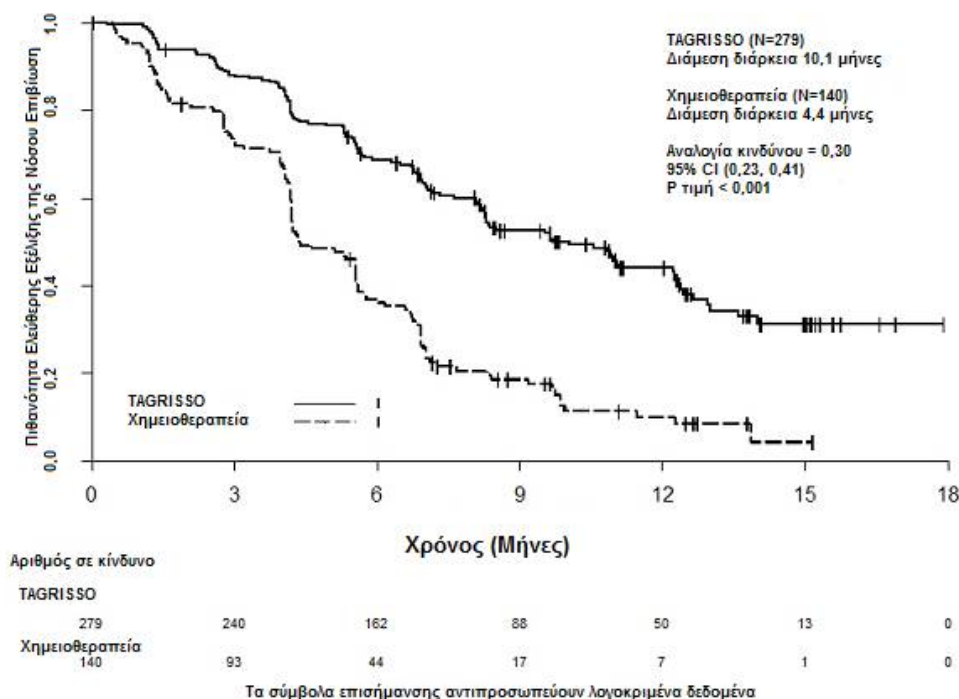
HR= Αναλογία κινδύνου, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, NC=μη υπολογίσιμο, OS=Συνολική Επιβίωση

Όλα τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βασίζονται στην αξιολόγηση του ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST).

<sup>1</sup> Η τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) διενεργήθηκε κατά το 67% της ωρίμανσης. Το διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία κινδύνου προσαρμόστηκε για προηγούμενη ενδιάμεση ανάλυση. Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε για τις δυναμικά συγχυτικές επιδράσεις της διασταύρωσης (99 [71%] ασθενείς στο σκέλος χημειοθεραπείας έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με οσιμερτινίμη).

<sup>2</sup> Τα αποτελέσματα του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και της διάρκειας της ανταπόκρισης (DoR) κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν σύμφωνα με εκείνα που αναφέρθηκαν μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR), το ORR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 64,9% [95% CI: 59,0, 70,5] για την οσιμερτινίμη και 34,3% [95% CI: 26,5, 42,8] για τη χημειοθεραπεία, η DoR κατά την αξιολόγηση μέσω BICR ήταν 11,2 μήνες (95% CI: 8,3, NC) για την οσιμερτινίμη και 3,1 μήνες (95% CI: 2,9, 4,3) για τη χημειοθεραπεία.

#### Εικόνα 4. Καμπύλες Kaplan-Meier Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης όπως αξιολογήθηκαν από ερευνητή στη μελέτη AURA3



Η ανάλυση ευαισθησίας της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) διεξήχθη μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) και κατέδειξε μία διάμεση PFS 11,0 μηνών με TAGRISSO σε σύγκριση με 4,2 μήνες με χημειοθεραπεία. Αυτή η ανάλυση

κατέδειξε μία σταθερή επίδραση της θεραπείας (HR 0,28, 95% CI: 0,20, 0,38) με αυτή που παρατηρήθηκε κατά την αξιολόγηση του ερευνητή.

Κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης (PFS) με αναλογίες κινδύνου (HRs) λιγότερο από 0,50 υπέρ των ασθενών που έλαβαν TAGRISSO σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία παρατηρούνταν σταθερά σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων εθνότητας, ηλικίας, φύλου, ιστορικού καπνίσματος και μετάλλαξης του EGFR (διαγραφή στο εξώνιο 19 και L858R).

#### Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στη μελέτη AURA3

Οι ασθενείς με ασυμπτωματικές, σταθερές εγκεφαλικές μεταστάσεις, που δεν χρήζουν στεροειδών για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, ήταν επιλέξιμοι για τυχαιοποίηση στη μελέτη. Η αξιολόγηση μέσω BICR της αποτελεσματικότητας επί του ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 στην υποομάδα των 116/419 (28%) ασθενών που εντοπίστηκαν να έχουν μεταστάσεις του ΚΝΣ σε ένα σπινθηρογράφημα εγκεφάλου κατά την έναρξη συνοψίζεται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6. Αποτελεσματικότητα επί του ΚΝΣ μέσω BICR σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ με σπινθηρογράφημα εγκεφάλου κατά την έναρξη στη μελέτη AURA3**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	TAGRISSO	Χημειοθεραπεία (Πεμετρεξίδη/Σισπλατίνη ή Πεμετρεξίδη/Καρβοπλατίνη)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ΚΝΣ<sup>1</sup></b>		
Ποσοστό ανταπόκρισης ΚΝΣ % (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή	5,1 (1,4, 21), P=0,015	
<b>Διάρκεια της Ανταπόκρισης ΚΝΣ<sup>2</sup></b>		
Διάρκηση, Μήνες (95% CI)	8,9 (4,3, NC)	5,7 (NC, NC)
<b>Ποσοστό ελέγχου της νόσου ΚΝΣ</b>		
Ποσοστό ελέγχου της νόσου ΚΝΣ	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI), P-τιμή	3 (1,2, 7,9), P=0,021	
<b>Ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωση ΚΝΣ<sup>3</sup></b>		
Αριθμός των Συμβάντων (% ολοκλήρωση)	N=75 19 (25)	N=41 16 (39)
Διάρκηση, Μήνες (95% CI)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2, 9,7)
HR (95% CI), P-τιμή	0,32 (0,15, 0,69), P=0,004	

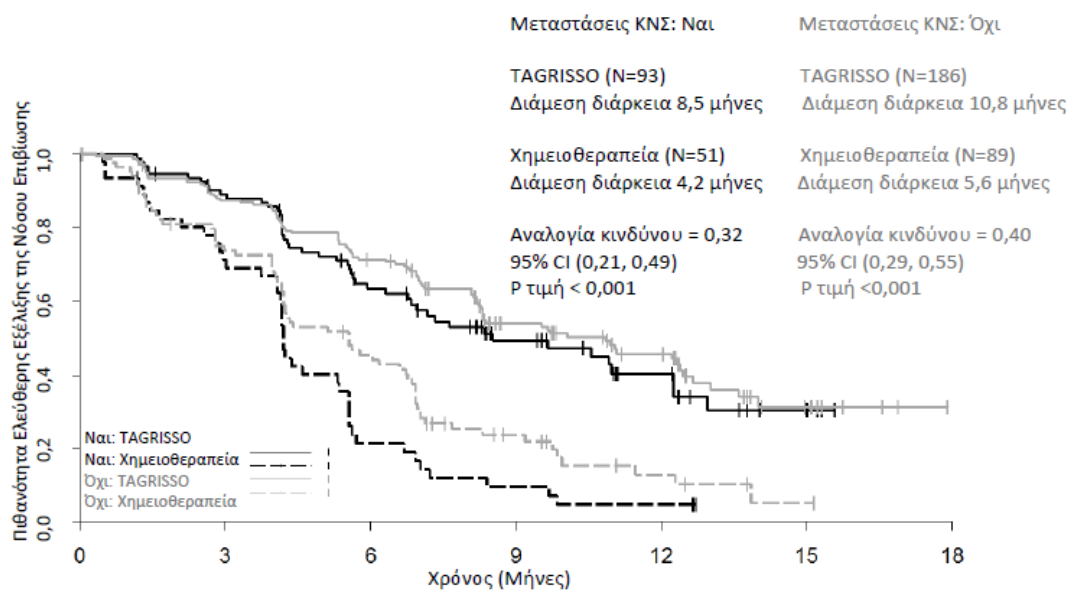
<sup>1</sup> Το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης ΚΝΣ και η Διάρκεια της Ανταπόκρισης καθορίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 μέσω BICR του ΚΝΣ στον αξιολογήσιμο για ανταπόκριση πληθυσμό (μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη μέσω BICR) n=30 για το TAGRISSO και n=16 για τη Χημειοθεραπεία

<sup>2</sup> Μόνο με βάση ασθενείς με ανταπόκριση· η διάρκεια της ανταπόκρισης καθορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία της πρώτης καταγεγραμμένης ανταπόκρισης (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση) μέχρι εξέλιξης ή συμβάντος θανάτου· το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) καθορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση) ή σταθερή νόσος  $\geq 6$  εβδομάδες

<sup>3</sup> Η ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση ΚΝΣ καθορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 μέσω BICR του ΚΝΣ στην πλήρη ανάλυση του συνόλου του πληθυσμού (μετρήσιμες και μη μετρήσιμες βλάβες ΚΝΣ κατά την έναρξη μέσω BICR) n=75 για το TAGRISSO και n=41 για τη Χημειοθεραπεία  
Η Αναλογία Κινδύνου < 1 ευνοεί το TAGRISSO

Μία ανάλυση υποομάδας προκαθορισμένης ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης, με βάση την κατάσταση μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη, σχηματίστηκε στη μελέτη AURA3 και παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.

**Εικόνα 5. Συνολική Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ως προς την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη, καμπύλη Kaplan-Meier (πλήρης ανάλυση) στη μελέτη AURA3**



Η μελέτη AURA3 επέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν TAGRISSO σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία, ανεξάρτητα από την κατάσταση των μεταστάσεων του ΚΝΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

#### Εκβάσεις που Αναφέρθηκαν σε Ασθενείς

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) συλλέχθηκαν ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα αυτού για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Το LC13 αρχικά δόθηκε μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 6 εβδομάδες, στη συνέχεια κάθε 3 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη. Το C30 αξιολογήθηκε κάθε 6 εβδομάδες πριν και μετά την εξέλιξη.

#### *Ανάλυση βασικών συμπτωμάτων του καρκίνου του πνεύμονα*

Το TAGRISSO βελτίωσε τα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα που αναφέρθηκαν από ασθενείς, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία, επιδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση μεταβολή από την έναρξη σε σχέση με τη χημειοθεραπεία κατά τη συνολική χρονική περίοδο από την τυχαιοποίηση μέχρι 6 μήνες για 5 προκαθορισμένα πρωτεύοντα συμπτώματα εκβάσεων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς (απώλεια όρεξης, βήχας, θωρακικό άλγος, δύσπνοια και κόπωση), όπως φαίνεται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7. Μικτό Μοντέλο Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων - Βασικά συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα - μέση μεταβολή από την έναρξη σε ασθενείς υπό TAGRISSO σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία**

Σκέλη	Απώλεια όρεξης		Βήχας		Θωρακικό άλγος		Δύσπνοια		Κόπωση	
	TAGRISSO (279)	Χημειο-θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειο-θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειο-θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειο-θεραπεία (140)	TAGRISSO (279)	Χημειο-θεραπεία (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Προσαρμοσμένος Μέσος Όρος	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71

<b>Εκτιμώμενη Διαφορά (95%CI)</b>	-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)
<b>p-τιμή</b>	p<0,001	p=0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Ο προσαρμοσμένος μέσος όρος και οι εκτιμώμενες διαφορές λαμβάνονται από την ανάλυση του Μικτού Μοντέλου Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων (MMRM). Το μοντέλο περιλάμβανε δεδομένα από ασθενή, θεραπεία, επίσκεψη, αλληλεπίδραση θεραπείας ανά επίσκεψη, βαθμολογία συμπτωμάτων κατά την έναρξη και αλληλεπίδραση βαθμολογίας συμπτωμάτων κατά την έναρξη ανά επίσκεψη και χρησιμοποιούσε ένα μη δομημένο πίνακα συνδιακυμάνσεων.

#### *Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και ανάλυση βελτίωσης της σωματικής λειτουργίας*

Οι ασθενείς υπό TAGRISSO είχαν σημαντικά μεγαλύτερες πιθανότητες επίτευξης μίας κλινικά σημαντικής βελτίωσης μεγαλύτερης από ή ίσης με 10 βαθμούς στην παγκόσμια κατάσταση υγείας και της σωματικής λειτουργίας του ερωτηματολογίου EORTC-C30 σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης με λόγο πιθανοτήτων (OR) παγκόσμιας κατάστασης υγείας: 2,11 (95% CI 1,24, 3,67, p=0,007), λόγο πιθανοτήτων σωματικής λειτουργίας 2,79 (95% CI 1,50, 5,46, p=0,002).

#### *Προθεραπευμένοι ασθενείς με MMKΠ θετικό στη μετάλλαξη T790M-AURAx και AURA2*

Δύο κλινικές μελέτες ενός σκέλους, ανοιχτής επισήμανσης, η AURAx (Φάση 2 κοορτής Επέκτασης (n=201)) και η AURA2 (n=210) διεξήχθησαν σε ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR καρκίνο των πνευμόνων που είχαν εμφανίσει πρόοδο της νόσου με μία ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, περιλαμβανομένου ενός EGFR TKI. Για όλους τους ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν MMKΠ θετικό στη μετάλλαξη T790M του EGFR, η οποία ταυτοποιήθηκε μέσω της δοκιμασίας προσδιορισμού μεταλλάξεων EGFR cobas που διενεργήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο πριν από τη θεραπεία. Η κατάσταση μετάλλαξης T790M αξιολογήθηκε επίσης αναδρομικά χρησιμοποιώντας το κυκλοφορούν DNA του όγκου στο αίμα (ctDNA) που έχει εξαχθεί από δείγμα πλάσματος ληφθέντος κατά τη διάρκεια της διαλογής. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν TAGRISSO σε δόση 80 mg άπαξ ημερησίως. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας στις δύο αυτές δοκιμές ήταν το ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 όπως εκτιμήθηκε μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR). Τα δευτερεύοντα μέτρα εκβάσεων αποτελεσματικότητας συμπεριείλαβαν τη Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) και την Ελεύθερη Εξέλιξη της Νόσου Επιβίωση (PFS).

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (AURAx και AURA2) ήταν ως ακολούθως: διάμεση ηλικία 63 ετών, 13% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών, θήλεις (68%), Λευκοί (36%), Ασιάτες (60%). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας. Τριάντα ένα τοις εκατό (31%) (N=129) είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας (θεραπεία με EGFR-TKI μόνον), 69% (N=282) είχαν λάβει 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές. Εβδομήντα δύο τοις εκατό (72%) των ασθενών δεν ήταν ποτέ καπνιστές, 100% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικής ικανότητας 0 ή 1 με βάση την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Πενήντα εννέα τοις εκατό (59%) των ασθενών είχαν εξω-θωρακικές σπλαγγχικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων 39% με μεταστάσεις του ΚΝΣ (προσδιοριζόμενες από τη θέση βλάβης του ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ιατρικό ιστορικό, ή/και προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ή/και προηγούμενη ακτινοθεραπεία μεταστάσεων του ΚΝΣ) και 29% με ηπατικές μεταστάσεις. Σαράντα επτά τοις εκατό (47%) των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο των οστών. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης για την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) ήταν 12,6 μήνες.

Στους 411 προθεραπευμένους ασθενείς θετικούς στη μετάλλαξη T790M του EGFR, το συνολικό ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) ήταν 66% (95% CI: 61, 71). Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση μέσω BICR, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) ήταν 12,5 μήνες (95% CI: 11,1, NE). Το ORR μέσω BICR στη μελέτη AURAx ήταν 62% (95% CI: 55, 68) και 70% (95% CI: 63, 77) στη μελέτη AURA2. Η διάμεση ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) ήταν 11,0 μήνες 95% CI (9,6, 12,4).

Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης μέσω BICR άνω του 50% παρατηρήθηκαν σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που αναλύθηκαν, περιλαμβανομένων της γραμμής θεραπείας, της εθνοτικής προέλευσης, της ηλικίας και της περιοχής.

Στον αξιολογήσιμο για ανταπόκριση πληθυσμό, 85% (223/262) είχαν τεκμηρίωση της ανταπόκρισης κατά τον χρόνο της πρώτης τομογραφίας (6 εβδομάδες)· 94% (247/262) είχαν τεκμηρίωση της ανταπόκρισης κατά τον χρόνο της δεύτερης τομογραφίας (12 εβδομάδες).

#### Δεδομένα αποτελεσματικότητας επί των μεταστάσεων του ΚΝΣ στις μελέτες Φάσης 2 (AURAex και AURA2)

Διενεργήθηκε μία αξιολόγηση μέσω BICR της αποτελεσματικότητας επί του ΚΝΣ σύμφωνα με τα κριτήρια RECISTv 1.1 στην υποομάδα των 50 (από τους 411) ασθενών που εντοπίστηκαν να έχουν μετρήσιμες μεταστάσεις του ΚΝΣ σε ένα σπινθηρογράφημα εγκεφάλου κατά την έναρξη. Παρατηρήθηκε 54% ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του ΚΝΣ (27/50 ασθενείς, 95% CI: 39,3, 68,2) με 12% αυτών των ανταποκρίσεων να είναι πλήρεις ανταποκρίσεις.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με MMKΠ θετικό σε de novo μετάλλαξη T790M του EGFR.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TAGRISSO σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον MMKΠ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της οσιμερτινίμης έχουν προσδιοριστεί σε υγιή άτομα και ασθενείς με MMKΠ. Με βάση ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η φαινόμενη κάθαρση πλάσματος της οσιμερτινίμης είναι 14,3 L/h, ο φαινόμενος όγκος κατανομής 918 L και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κατά προσέγγιση 44 ώρες. Η AUC και η  $C_{max}$  αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση σε δοσολογικό εύρος 20 έως 240 mg. Η χορήγηση της οσιμερτινίμης άπαξ ημερησίως επιφέρει κατά προσέγγιση 3πλάσια συσσώρευση ενώ οι εκθέσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 15 ημερών χορήγησης. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα διατηρούνται τυπικά εντός εύρους 1,6 φορές κατά το μεσοδιάστημα της 24ωρης χορήγησης.

#### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του TAGRISSO, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της οσιμερτινίμης επιτεύχθηκαν με διάμεσο (ελάχιστο-μέγιστο)  $t_{max}$  6 (3-24) ωρών, με αρκετές μέγιστες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται στο διάστημα των πρώτων 24 ωρών σε ορισμένους ασθενείς. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του TAGRISSO είναι 70% (90%CI 67, 73). Με βάση μια μελέτη κλινικής φαρμακοκινητικής σε ασθενείς που έλαβαν τη δόση των 80 mg, η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της οσιμερτινίμης σε κλινικά σημαντικό βαθμό (αύξηση της AUC κατά 6% (90% CI -5, 19) και μείωση της  $C_{max}$  κατά 7% (90% CI -19, 6)). Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ένα δισκίο των 80 mg όπου το γαστρικό pH αυξήθηκε μέσω χορήγησης ομεπραζόλης επί 5 ημέρες, δεν επηρεάστηκε η έκθεση της οσιμερτινίμης (αύξηση της AUC και της  $C_{max}$  κατά 7% και 2% αντίστοιχα), με το 90% CI για τον λόγο της έκθεσης να περιλαμβάνεται εντός του ορίου 80-125%.

#### Κατανομή

Η πληθυσμιακή εκτίμηση του μέσου όγκου κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση ( $V_{ss}/F$ ) για την οσιμερτινίμη είναι 918 L, υποδεικνύοντας εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η *in-vitro* πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα της οσιμερτινίμης είναι 94,7% (5,3% ελεύθερη). Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η οσιμερτινίμη συνδέεται ομοιοπολικά με τις πρωτεΐνες πλάσματος αρουραίου και ανθρώπου, την ανθρώπινη πρωτεΐνη του ορού και τα ηπατοκύτταρα αρουραίου και ανθρώπου.

#### Βιομετασχηματισμός



*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η οσιμερτινίμη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4 και CYP3A5. Ωστόσο με τα σημερινά διαθέσιμα στοιχεία, εναλλακτικές μεταβολικές οδοί δεν μπορούν να αποκλειστούν πλήρως. Με βάση *in vitro* μελέτες, έχουν ανιχνευτεί 2 φαρμακολογικά δραστικοί μεταβολίτες (AZ7550 και AZ5104) στο πλάσμα προκλινικών ειδών και ανθρώπων μετά από χορήγηση από του στόματος με οσιμερτινίμη· ο AZ7550 εμφάνισε παρόμοιο φαρμακολογικό προφίλ με το TAGRISSO ενώ ο AZ5104 εμφάνισε μεγαλύτερη δραστικότητα τόσο σε μεταλλαγμένο όσο και σε φυσικού τύπου EGFR. Και οι δύο μεταβολίτες εμφανίστηκαν βραδέως στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του TAGRISSO σε ασθενείς, με διάμεσο (ελάχιστο-μέγιστο)  $t_{max}$  24 (4-72) και 24 (6-72) ωρών, αντίστοιχα. Στο ανθρώπινο πλάσμα, η μητρική οσιμερτινίμη αντιστοιχούσε σε 0,8%, με τους 2 μεταβολίτες να συνεισφέρουν 0,08% και το 0,07% της συνολικής ραδιενέργειας με το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας να είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η γεωμετρική μέση έκθεση των AZ5104 και AZ7550, με βάση την AUC, ήταν κατά προσέγγιση 10% έκαστη της έκθεσης της οσιμερτινίμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Η κύρια μεταβολική οδός της οσιμερτινίμης ήταν η οξειδωση και η απακλυλίωση. Παρατηρήθηκαν τουλάχιστον 12 συστατικά στα ενοποιημένα δείγματα ούρων και κοπράνων ανθρώπων, όπου 5 συστατικά αντιστοιχούσαν σε >1% της δόσης από την οποία η αμετάβλητη οσιμερτινίμη, ο AZ5104 και ο AZ7550, αντιστοιχούσαν σε κατά προσέγγιση 1,9, 6,6 και 2,7% της δόσης ενώ μια κυστεϊνυλική ένωση προσθήκης (M21) και ένας άγνωστος μεταβολίτης (M25) αντιστοιχούσαν σε 1,5% και 1,9% της δόσης, αντίστοιχα.

Με βάση *in vitro* μελέτες, η οσιμερτινίμη αποτελεί ανταγωνιστικό αναστολέα των CYP3A4/5 αλλά όχι των CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 2E1 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Με βάση *in vitro* μελέτες, η οσιμερτινίμη δεν είναι αναστολέας των UGT1A1 και UGT2B7 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις σε επίπεδο ήπατος. Η εντερική αναστολή του UGT1A1 είναι πιθανή αλλά η κλινική της επίδραση δεν είναι γνωστή.

#### Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 20 mg, το 67,8% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (1,2% ως μητρική ένωση) ενώ 14,2% της χορηγούμενης δόσης (0,8% ως μητρική ένωση) ανευρέθη στα ούρα μέσω συλλογής δειγμάτων ούρων για έως 84 ημέρες. Η αμετάβλητη οσιμερτινίμη αντιστοιχούσε σε 2% κατά προσέγγιση της αποβολής με 0,8% στα ούρα και 1,2% στα κόπρανα.

#### Αλληλεπιδράσεις με μεταφορικές πρωτεΐνες

*In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η οσιμερτινίμη δεν αποτελεί υπόστρωμα των OATP1B1 και OATP1B3. *In vitro*, η οσιμερτινίμη δεν αναστέλλει τους OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 και MATE2K σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

#### Επιδράσεις της οσιμερτινίμης στην P-gp και την BCRP

Με βάση *in vitro* μελέτες, η οσιμερτινίμη αποτελεί υπόστρωμα της P-gp και της BCRP, ωστόσο δεν είναι πιθανό να προκληθούν κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με δραστικές ουσίες από την οσιμερτινίμη στις κλινικά χορηγούμενες δόσεις. Με βάση *in vitro* δεδομένα, η οσιμερτινίμη είναι αναστολέας της BCRP και της P-gp (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Σε αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (n=1.367), δεν ανιχνεύθηκαν κλινικά σημαντικοί συσχετισμοί μεταξύ της προβλεπόμενης έκθεσης στη σταθεροποιημένη κατάσταση ( $AUC_{ss}$ ) και της ηλικίας του ασθενούς (εύρος: 25 έως 91 έτη), του φύλου (65% θήλειες), της εθνοτικής προέλευσης (περιλαμβανομένων Λευκών, Ασιατών, Ιαπώνων, Κινέζων και μη Ασιατών μη Λευκών ασθενών), γραμμής θεραπείας και των συνηθειών καπνίσματος (n=34 νυν καπνιστές, n=419 πρώην καπνιστές). Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι το σωματικό βάρος ήταν σημαντική συμμεταβλητή με μικρότερη από 20% μεταβολή της  $AUC_{ss}$  της οσιμερτινίμης αναμενόμενη σε εύρος σωματικού βάρους από 88 kg έως 43 kg αντίστοιχα (95% έως 5% ποσοστημόρια), όταν συγκρίθηκε με την  $AUC_{ss}$  για διάμεσο σωματικό βάρος 61 kg. Λαμβάνοντας υπόψη τις ακραίες τιμές του σωματικού βάρους, από <43 kg έως >88 kg, τα ποσοστά του μεταβολίτη AZ5104 κυμάνθηκαν

από 11,8% έως 9,6% ενώ για τον AZ7550 κυμάνθηκαν από 12,8% έως 8,1%, αντίστοιχα. Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η λευκωματίνη ορού ταυτοποιήθηκε ως σημαντική συμμεταβλητή με μεταβολή <30% στην AUC<sub>ss</sub> της οσιμερτινίμης αναμενόμενη σε εύρος λευκωματίνης από 29 έως 46 g/L αντίστοιχα (95% έως 5% ποσοστημόρια) όταν συγκρίθηκε με την AUC<sub>ss</sub> για τη διάμεση λευκωματίνη κατά την έναρξη 39 g/L. Αυτές οι μεταβολές της έκθεσης εξαιτίας διαφορών του σωματικού βάρους ή της λευκωματίνης κατά την έναρξη δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η οσιμερτινίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Σε μια κλινική δοκιμή, ασθενείς με διαφορετικούς τύπους προχωρημένων συμπαγών όγκων και με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, μέσος όρος βαθμολογίας = 5,3, n=7) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B, μέσος όρος = 8,2, n=5) δεν παρουσίασαν καμία αύξηση στην έκθεση σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=10) μετά από μία δόση TAGRISSO 80 mg. Η γεωμετρική μέση αναλογία (90% CI) της AUC και της C<sub>max</sub> της οσιμερτινίμης ήταν 63,3% (47,3, 84,5) και 51,4% (36,6, 72,3) σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 68,4% (49,6, 94,2) και 60,7% (41,6, 88,6) αντίστοιχα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία· για τον μεταβολίτη AZ5104 η AUC και η C<sub>max</sub> ήταν 66,5% (43,4, 101,9) και 66,3% (45,3, 96,9) σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 50,9% (31,7, 81,6) και 44,0% (28,9, 67,1) αντίστοιχα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με την έκθεση σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν υπήρξε συσχετισμός μεταξύ των δεικτών της ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, χολερυθρίνης) και της έκθεσης της οσιμερτινίμης. Ο δείκτης της ηπατικής λειτουργίας, λευκωματίνη ορού, έδειξε επίδραση στη ΦΚ της οσιμερτινίμης. Οι κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν απέκλεισαν ασθενείς με AST ή ALT >2,5x ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN), ή εξαιτίας υποκείμενης κακοήθειας, >5,0x ULN ή με ολική χολερυθρίνη >1,5x ULN. Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση 134 ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 8 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 1.216 ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι εκθέσεις της οσιμερτινίμης ήταν παρόμοιες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία κλινική δοκιμή, ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> 15 έως κάτω από 30 mL/min, n=7) παρουσίασαν 1,85-φορές αύξηση της AUC (90% CI, 0,94, 3,64) και 1,19-φορές αύξηση της C<sub>max</sub> (90% CI: 0,69, 2,07) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL<sub>Cr</sub> μεγαλύτερη από ή ίση με 90 mL/min, n=8) μετά από μία δόση TAGRISSO 80 mg από του στόματος. Επιπλέον, με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση 593 ασθενών με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> 60 έως κάτω από 90 mL/min), 254 ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> 30 έως κάτω από 60 mL/min), 5 ασθενών με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> 15 έως κάτω από 30 mL/min) και 502 ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (μεγαλύτερη από ή ίση με 90 mL/min), οι εκθέσεις της οσιμερτινίμης ήταν παρόμοιες. Ασθενείς με CL<sub>Cr</sub> μικρότερη από ή ίση με 10 mL/min δεν συμπεριελήφθησαν στις κλινικές δοκιμές.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα κύρια ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους συνίσταντο σε ατροφικές, φλεγμονώδεις και/ή εκφυλιστικές μεταβολές που επέδρασαν στο επιθήλιο του κερατοειδή χιτώνα (συνοδευόμενες από ημιδιαφάνεια και θολερότητα του κερατοειδούς σε σκύλους κατά την οφθαλμολογική εξέταση), τον γαστρεντερικό σωλήνα (περιλαμβανομένης της γλώσσας), το δέρμα και τα αναπαραγωγικά συστήματα του άρρενος και του θήλεος με δευτεροπαθείς μεταβολές στον σπλήνα. Τα ευρήματα αυτά εμφανίστηκαν σε συγκεντρώσεις πλάσματος που ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με τη θεραπευτική δόση των 80 mg. Τα ευρήματα, που παρουσιάστηκαν μετά από 1 μήνα χορήγησης, ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα εντός 1 μηνός ακολούθως της διακοπής της χορήγησης, με την εξαίρεση της μερικής αποκατάστασης ορισμένων εκ των μεταβολών του κερατοειδούς.

Η οσιμερτινίμη διαπερνά τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό του πθήκου cynomolgus (ενδοφλέβια χορήγηση), του αρουραίου και του ποντικού (από του στόματος χορήγηση).

Τα μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η οσιμερτινίμη και ο μεταβολίτης της (AZ5104) αναστέλλουν τον διάυλο που κωδικοποιείται από το γονίδιο h-ERG και δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση στην παράταση του διαστήματος QTc.

#### Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν πραγματοποιηθεί με την οσιμερτινίμη. Η οσιμερτινίμη δεν προκάλεσε γενετικές βλάβες σε *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Εκφυλιστικές μεταβολές παρουσιάστηκαν στους όρχεις αρουραίων και σκύλων που εκτέθηκαν στην οσιμερτινίμη για  $\geq 1$  μήνα και υπήρξε μείωση της αρσενικής γονιμότητας των αρουραίων μετά από έκθεση στην οσιμερτινίμη επί 3 μήνες. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Τα παθολογικά ευρήματα στους όρχεις που παρατηρήθηκαν μετά από 1 μήνα χορήγησης ήταν αναστρέψιμα στους αρουραίους· ωστόσο, δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα για την αναστρεψιμότητα αυτών των βλαβών στους σκύλους.

Βάσει μελετών σε ζώα, η γονιμότητα σε θήλαα άτομα μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπεία με οσιμερτινίμη. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες άνοιστρου, εκφυλισμού του ωχρού σωματίου στις ωοθήκες και λέπτυνσης του επιθηλίου στη μήτρα και τον κόλπο σε αρουραίους που εκτέθηκαν στην οσιμερτινίμη για  $\geq 1$  μήνα σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις ωοθήκες μετά από 1 μήνα χορήγησης ήταν αναστρέψιμα. Σε μια μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους, χορήγηση οσιμερτινίμης 20 mg/kg/ημέρα (περίπου ίση με τη συνιστώμενη ημερήσια κλινική δόση των 80 mg) δεν είχε επιπτώσεις στον κύκλο του οίστρου ή τον αριθμό των θηλυκών που μένουν έγκυες, αλλά προκάλεσε πρώιμους εμβρυϊκούς θανάτους. Τα ευρήματα αυτά έδειξαν ενδείξεις αναστρεψιμότητας μετά από 1 μήνα διακοπής της δόσης.

Σε μια μελέτη τροποποίησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης στον αρουραίο, η οσιμερτινίμη προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα όταν χορηγήθηκε σε κυοφορούντες αρουραίους πριν από την εμβρυϊκή εμφύτευση. Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν σε ανεκτή από τη μητέρα δόση 20 mg/kg όπου η έκθεση ήταν ισοδύναμη με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 80 mg ημερησίως (με βάση τη συνολική AUC). Έκθεση σε δόσεις 20 mg/kg και άνω κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσαν μειωμένα εμβρυϊκά σωματικά βάρη αλλά όχι ανεπιθύμητες ενέργειες στην εξωτερική ή τη σπλαχνική μορφολογία του εμβρύου. Όταν η οσιμερτινίμη χορηγήθηκε σε κυοφορούντες θήλειες αρουραίες κατά τη διάρκεια της κύησης και στη συνέχεια έως και την αρχή της γαλουχίας, υπήρξε εμφανής έκθεση στην οσιμερτινίμη και τους μεταβολίτες της στα θηλάζοντα νεογνά και επιπλέον μείωση της επιβίωσης των νεογνών και ελλιπής ανάπτυξη (σε δόσεις 20 mg/kg και άνω).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

#### Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Τάλκης  
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172)  
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E 172)  
Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E 172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάρτητες κυψέλες δοσολογικών μονάδων ΑΙ/ΑΙ. Κουτιά των 30 x 1 δισκίων (3 κυψελών).

Διάρτητες κυψέλες δοσολογικών μονάδων ΑΙ/ΑΙ. Κουτιά των 28 x 1 δισκίων (4 κυψελών).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 2 Φεβρουαρίου 2016  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Δεκεμβρίου 2016

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων  
AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
ΣΟΥΗΔΙΑ

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους/κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TAGRISSE 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
οσιμερτινίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg οσιμερτινίμης (ως μεσυλικής).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tagrisso 40 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TAGRISSE 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
οσιμερτινίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg οσιμερτινίμης (ως μεσυλικής).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tagrisso 80 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**10 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΚΥΨΕΛΕΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)  
7 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΚΥΨΕΛΕΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TAGRISSE 40 mg δισκία  
οσιμερτινίμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**10 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΚΥΨΕΛΕΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)  
7 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΚΥΨΕΛΕΣ (ΔΙΑΤΡΗΤΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TAGRISSE 80 mg δισκία  
οσιμερτινίμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**TAGRISSE 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**TAGRISSE 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
οσιμερτινίμητη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TAGRISSE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το TAGRISSE
3. Πώς να πάρετε το TAGRISSE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TAGRISSE
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το TAGRISSE και ποια είναι η χρήση του

Το TAGRISSE περιέχει τη δραστική ουσία οσιμερτινίμητη, που ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων, τα οποία ονομάζονται αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, και τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου. Το TAGRISSE χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται «μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα». Εάν μία εξέταση έδειξε ότι ο καρκίνος σας έχει συγκεκριμένες αλλαγές (μεταλλάξεις) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται «EGFR» (υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) και έχει επεκταθεί στον άλλο πνεύμονα ή σε άλλα όργανα σας, ο καρκίνος σας είναι πιθανόν να ανταποκριθεί στη θεραπεία με TAGRISSE. Το TAGRISSE μπορεί να σας συνταγογραφηθεί:

- ως το πρώτο φάρμακο που λαμβάνετε για τον καρκίνο σας ή
- σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, εάν έχετε πάρει πριν θεραπεία για τον καρκίνο σας με άλλα φάρμακα αναστολέων πρωτεϊνικής κινάσης.

### Τρόπος δράσης του TAGRISSE

Το TAGRISSE δρα αποκλείοντας τον EGFR και μπορεί να συνεισφέρει στην επιβράδυνση ή την παύση της ανάπτυξης του καρκίνου σας του πνεύμονα. Μπορεί επίσης να συνεισφέρει στη μείωση του μεγέθους του όγκου.

- Εάν το TAGRISSO είναι το πρώτο φάρμακο αναστολέα πρωτεϊνικής κινάσης που παίρνετε, αυτό σημαίνει ότι ο καρκίνος σας περιέχει ελαττώματα στο γονίδιο EGFR, για παράδειγμα «διαγραφές στο εξόνιο 19» ή «μεταλλάξεις αντικατάστασης στο εξόνιο 21».
- Εάν ο καρκίνος σας εξελίχθηκε ενώ λαμβάνετε θεραπεία με άλλα φάρμακα αναστολέων πρωτεϊνικής κινάσης, αυτό σημαίνει ότι ο καρκίνος σας περιέχει ένα γονιδιακό ελάττωμα που ονομάζεται «T790M». Εξαιτίας αυτού του ελαττώματος, αλλά φάρμακα αναστολέων πρωτεϊνικής κινάσης ενδέχεται να μη δρουν πλέον.

Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτήματα για τον τρόπο δράσης αυτού του φαρμάκου ή για ποιο λόγο αυτό το φάρμακο σας έχει συνταγογραφηθεί, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το TAGRISSO**

### **Μην πάρετε το TAGRISSO σε περίπτωση:**

- αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην οσιμερτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- λήψης βαλσαμόχορτου (*Hypericum perforatum*).

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το TAGRISSO.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το TAGRISSO σε περίπτωση:

- που έχετε υποφέρει από φλεγμονή των πνευμόνων σας (μια πάθηση που ονομάζεται «διάμεση πνευμονοπάθεια»).
- που είχατε οποτεδήποτε στο παρελθόν προβλήματα με την καρδιά - ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να σας έχει σε στενή παρακολούθηση.
- που έχετε προβλήματα με τα μάτια.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή έχετε αμφιβολίες), επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας άμεσα κατά τη διάρκεια λήψης αυτού του φαρμάκου σε περίπτωση:**

- που έχετε αιφνίδια δυσκολία στην αναπνοή μαζί με βήχα ή πυρετό.
- που παρουσιάζετε σοβαρή απολέπιση του δέρματός σας.  
Βλέπε «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το TAGRISSO δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους. Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και TAGRISSO**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συμπεριλαμβάνονται φάρμακα φυτικής προέλευσης και φάρμακα που διατίθενται χωρίς συνταγή. Ο λόγος είναι ότι το TAGRISSO μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του TAGRISSO.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το TAGRISSO εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:**

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του TAGRISSO:

- Φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη - χρησιμοποιούνται για σπασμούς ή κρίσεις.
- Ριφαμπουτίνη ή ριφαμπικίνη - χρησιμοποιούνται για τη φυματίωση (TB).
- Βαλσαμόχορτο (Hypericum Perforatum) - ένα φάρμακο φυτικής προέλευσης που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη.

Το TAGRISSO μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των ακόλουθων φαρμάκων και/ή να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων:

- Ροσουβαστατίνη - χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης.
- Από του στόματος ορμονικό αντισυλληπτικό χάπι - χρησιμοποιείται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης.
- Βοσεντάνη - χρησιμοποιείται για την υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες.
- Εφαβιρένζη και ετραβιρίνη - χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από HIV/AIDS.
- Μοδαφινίλη - χρησιμοποιείται για τις διαταραχές του ύπνου.
- Δαβιγατράνη – χρησιμοποιείται για την πρόληψη των θρόμβων αίματος.
- Διγοξίνη – χρησιμοποιείται για τον ακανόνιστο καρδιακό παλμό ή άλλα καρδιακά προβλήματα.
- Αλισκιρένη – χρησιμοποιείται για την υψηλή αρτηριακή πίεση.

**Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται πιο πάνω, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το TAGRISSO.** Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές.

#### **Κύηση - πληροφορίες για τις γυναίκες**

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει μαζί σας εάν πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το TAGRISSO.
- Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματικά μέσα αντισύλληψης. Βλέπε «Αντισύλληψη - πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες» παρακάτω.
- Εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος αφού πάρετε την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου, ζητήστε οδηγίες από τον γιατρό σας. Ο λόγος είναι ότι κάποια ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να παραμένει στον οργανισμό σας (βλέπε συμβουλές για την αντισύλληψη παρακάτω).

#### **Κύηση - πληροφορίες για τους άνδρες**

- Εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας.

#### **Αντισύλληψη - πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες**

Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικά μέσα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- Το TAGRISSO μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των από του στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών. Συζητήστε με τον γιατρό σας για τις καταλληλότερες μεθόδους αντισύλληψης.
- Το TAGRISSO μπορεί να διέλθει στο σπέρμα. Κατά συνέπεια, είναι σημαντικό για τους άνδρες να χρησιμοποιούν επίσης αποτελεσματικά μέσα αντισύλληψης.

Πρέπει επίσης να πράξετε ως ακολούθως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με το TAGRISSO:

- **Γυναίκες** - συνεχίστε τη χρήση μέσων αντισύλληψης για 2 μήνες ακόμη.
- **Άνδρες** - συνεχίστε τη χρήση μέσων αντισύλληψης για 4 μήνες ακόμη.

#### **Θηλασμός**

Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου. Ο λόγος είναι επειδή δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει κίνδυνος για το μωρό σας.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το TAGRISSO δεν έχει καμία ή δεν έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **Πληροφορίες για άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο 40 mg ή 80 mg, είναι πρακτικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το TAGRISSO**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Ποια δόση να παίρνετε**

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 80 mg καθημερινά.
- Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε ένα δισκίο των 40 mg καθημερινά.

### **Τρόπος λήψης**

- Το TAGRISSO λαμβάνεται από το στόμα. Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με νερό. Να μην συνθλίβετε, διαιρείτε ή μασάτε το δισκίο.
- Να παίρνετε το TAGRISSO καθημερινά την ίδια ώρα.
- Μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς τροφή.

Εάν έχετε πρόβλημα κατάποσης του δισκίου, μπορείτε να το αναμίξετε με νερό:

- Τοποθετήστε το δισκίο σε ένα ποτήρι.
- Προσθέστε 50 mL (περίπου δύο τρίτα ενός μικρού κυπέλλου) φυσικού (μη ανθρακούχου) νερού - μην χρησιμοποιήσετε κανένα άλλο υγρό.
- Αναδεύστε το νερό έως ότου το δισκίο διασπαστεί σε πολύ μικρά τεμάχια - το δισκίο δεν θα διαλυθεί πλήρως.
- Πιείτε το υγρό αμέσως.
- Προκειμένου να διασφαλίσετε ότι έχετε πάρει όλο το φάρμακο, ξεπλύνετε το ποτήρι σχολαστικά με άλλα 50 mL νερού και πιείτε το.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση TAGRISSO από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το TAGRISSO**

Εάν ξεχάσετε μια δόση, να την πάρετε μόλις τη θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν το χρονικό διάστημα μέχρι την επόμενη δόση σας είναι μικρότερο των 12 ωρών, παραλείψτε τη δόση που χάσατε. Να πάρετε την επόμενη κανονική σας δόση στον προγραμματισμένο της χρόνο.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το TAGRISSO**

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο - επικοινωνήστε πρώτα με τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο καθημερινά, για όσο χρονικό διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Αιφνίδια δυσκολία στην αναπνοή μαζί με βήχα ή πυρετό - μπορεί να αποτελεί σημείο φλεγμονής των πνευμόνων (μιας πάθησης που ονομάζεται «διάμεση πνευμονοπάθεια»). Οι περισσότερες περιπτώσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν, αλλά ορισμένες περιπτώσεις υπήρξαν θανατηφόρες. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει το TAGRISSO εάν παρουσιάσετε αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια. Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια είναι συχνή: μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα.
- Εάν εμφανίσετε υγρά μάτια, ευαισθησία στο φως, πόνο του οφθαλμού, ερυθρότητα του οφθαλμού ή μεταβολές στην όραση. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι όχι συχνή: μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα.
- Σύνδρομο Stevens-Johnson, το οποίο μπορεί να εμφανιστεί ως κοκκινωπές κηλίδες ή κυκλικές πλάκες συχνά με κεντρικές φουσκάλες στον κορμό, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, λαιμό, μύτη, γεννητικά όργανα και μάτια και να προηγείται πυρετός και συμπτώματα που ομοιάζουν με γρίπη. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σπάνια: μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1000 άτομα). Βλέπε επίσης Παράγραφο 2.
- Βλάβες που θυμίζουν στόχους, οι οποίες είναι δερματικές αντιδράσεις που μοιάζουν με δακτυλίου (υποδηλώνουν Πολύμορφο Ερύθημα). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι όχι συχνή: μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο πάνω.

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Διάρροια - μπορεί να εμφανίζεται περιστασιακά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν η διάρροια που έχετε δεν υποχωρεί ή γίνεται έντονη.
- Προβλήματα του δέρματος και των νυχιών - τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ερυθρότητα γύρω από τα νύχια των χεριών. Είναι πιθανότερο να συμβεί σε σημεία εκτεθειμένα στον ήλιο. Η τακτική χρήση προϊόντων ενυδάτωσης στο δέρμα και τα νύχια σας μπορεί να βοηθήσει με αυτό. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν επιδεινωθούν τα προβλήματα του δέρματος ή των νυχιών σας.
- Στοματίτιδα - φλεγμονή της εσωτερικής επένδυσης του στόματος.
- Ελάττωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων ή ουδετερόφιλων).
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα.

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων στο δέρμα. Αυτό μπορεί να εμφανίζεται ως μώλωπες ή κόκκινες «κηλίδες» στο δέρμα που δεν εξαφανίζονται με την πίεση.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το TAGRISSO**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
  - Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης (EXP/ΛΗΞΗ) που αναφέρεται στο φύλλο των κυψελών και το κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
  - Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.
  - Μη χρησιμοποιείτε καμιά συσκευασία που έχει φθορές ή φέρει σημεία παραβίασης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το TAGRISSO

- Η δραστική ουσία είναι η οσιμερτινίμη (ως μεσυλική). Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 40 mg περιέχει 40 mg οσιμερτινίμης. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 80 mg περιέχει 80 mg οσιμερτινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, στεατυλοφουμαρικό νάτριο, πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης, κίτρινο οξείδιο σιδήρου, ερυθρό οξείδιο σιδήρου, μέλαν οξείδιο σιδήρου (βλέπε παράγραφο 2 «Πληροφορίες για άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου»).

### Εμφάνιση του TAGRISSO και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το TAGRISSO 40 mg διατίθεται ως μπεζ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, κυκλικά και αμφίκυρτα δισκία, που φέρουν τη χάραξη «AZ» και «40» από τη μία πλευρά και δεν φέρουν ενδείξεις στην άλλη πλευρά.

Το TAGRISSO 80 mg διατίθεται ως μπεζ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, ωοειδή και αμφίκυρτα δισκία, που φέρουν τη χάραξη «AZ» και «80» από τη μία πλευρά και δεν φέρουν ενδείξεις στην άλλη πλευρά.

Το TAGRISSO διατίθεται σε κυψέλες που περιέχουν 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 3 κυψέλες των 10 δισκίων η κάθε μία.

Το TAGRISSO διατίθεται σε κυψέλες που περιέχουν 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 4 κυψέλες των 7 δισκίων η κάθε μία.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

### Παρασκευαστής

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**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

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

**Sverige**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>