

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAGRISSO 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

TAGRISSO 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

TAGRISSO 40 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 40 mg osimertiniibi (mesilaadina).

TAGRISSO 80 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 80 mg osimertiniibi (mesilaadina).

Teadaoleva toimega abiained

TAGRISSO 40 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 0,3 mg naatriumi.

TAGRISSO 80 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 0,6 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

TAGRISSO 40 mg tabletid

Beež, 9 mm, ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „AZ” ja „40” ning teine pool on sile.

TAGRISSO 80 mg tabletid

Beež, mõõtmetega 7,25 × 14,5 mm, ovaalne kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „AZ” ja „80” ning teine pool on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TAGRISO monoterapia on näidustatud:

- kasvaja täieliku resektsiooni järgselt adjuvanraviks IB...IIIA staadiumiga mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientidel, kelle kasvajatel on epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) 19. eksoni deletsioonid või 21. eksoni asendusmutatsioonid (L858R) (vt lõik 5.1).
- lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad EGFR aktiveerivad mutatsioonid.
- lokaalselt levinud või metastaatilise EGFR T790M-mutatsioon-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi TAGRISOga peab alustama vähiravile spetsialiseerunud arst.

Kaaludes TAGRISO kasutamist tuleb valideeritud analüüsimeetodil määrata (kasvaja proovidest adjuvanraviks ja kasvaja-või plasma proovidest lokaalselt levinud või metastaatilistes tingimustes) EGFR mutatsioonide esinemine (vt lõik 4.4).

Annustamine

Soovitav annus on 80 mg osimertiniibi üks kord ööpäevas.

Adjuvantravi saavad patsiendid peaksid saama ravi kuni haiguse taastekkeni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Ravi kestust üle 3 aasta ei uuritud.

Lokaalselt levinud või metastaatilise kopsuvähiga patsiendid peaksid saama ravi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Kui TAGRISO annus jääb vahele, tuleb see kohe sisse võtta, välja arvatud siis, kui järgmise annuse võtmise aeg on 12 tunni jooksul.

TAGRISOot võib võtta koos toiduga või ilma iga päev samal ajal.

Annuse kohandamine

Annustamise katkestamine ja/või annuse vähendamine võib vajalik olla individuaalse ohutuse ja talutavuse alusel. Kui annuse vähendamine on vajalik, tuleb annust vähendada 40 mg-ni üks kord ööpäevas.

Annuse vähendamise juhised kõrvaltoimete toksilisuse korral on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitavad TAGRISO annuse kohandamised

Sihtelund	Kõrvaltoime^a	Annuse muutmine
<i>Pulmonaalne^b</i>	ILD/pneumoniit	Katkestage ravi TAGRISOga (vt lõik 4.4)
<i>Kardiaalne^b</i>	QTc intervall pikem kui 500 msek vähemalt kahel eraldi EKG-l.	Katkestage ravi TAGRISOga, kuni QTc intervall on lühem kui 481 msek või see taastub algseni, kui algne QTc on pikem kui 481 msek või sellega võrdne; seejärel

		taasalustage ravi vähendatud annusega (40 mg).
	QTc intervalli pikenemine koos raske arütmia nähtude/sümptomitega..	Lõpetage püsivalt TAGRISSO kasutamine.
<i>Nahk^b</i>	Stevensi-Johnsoni sündroom	Lõpetage püsivalt TAGRISSO kasutamine.
<i>Veri ja lümfisüsteem^b</i>	Aplastiline aneemia	Lõpetage püsivalt TAGRISSO kasutamine.
<i>Muu</i>	3. või kõrgema raskusastme kõrvaltoime.	Katkestage ravi TAGRISSOga kuni 3 nädalaks.
	Kui 3. või kõrgema raskusastme kõrvaltoime paraneb 0. kuni 2. astmeni pärast ravi katkestamist TAGRISSOga kuni 3 nädalaks.	Ravi TAGRISSOga võib taasalustada samas annuses (80 mg) või väiksemas annuses (40 mg).
	3. või kõrgema raskusastme kõrvaltoime ei parane 0. kuni 2. astmeni pärast ravi katkestamist kuni 3 nädalaks.	Lõpetage püsivalt TAGRISSO kasutamine.

^a Märkus. Kliiniliste kõrvaltoimete intensiivsuse aste riikliku vähiinstituudi (*National Cancer Institute*, NCI) kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) versiooni 4.0 kohaselt.

^b Lisateabe saamiseks vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

EKGd: elektrokardiogrammid; QTc: südamelöögisagedusega korrigeeritud QT-intervall

Patsientide erirühmad

Puudub vajadus annuse kohandamiseks patsientide vanuse, kehakaalu, soo, rahvuse ja suitsetamise staatuse tõttu (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kliiniliste uuringute põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik kerge maksakahjustusega (Child Pugh' klass A) või mõõduka maksakahjustusega (Child Pugh' klass B) patsientidel. Samamoodi ei ole populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal soovitatav annuse kohandamine kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin \leq normi ülemist piiri (ULN) ja aspartaaminotransferaas (ASAT) $>$ ULN või üldbilirubiin $>1,0 \dots 1,5 \times$ ULN ja ükskõik milline ASAT väärtus) või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin $1,5 \dots 3 \times$ ULN ja ükskõik milline ASAT väärtus). Selle ravimpreparaadi ohutus ja efektiivsus raske maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Kuni täiendavate andmete saamiseni, ei ole kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel soovitatav (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kliiniliste uuringute ja populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik. Selle ravimpreparaadi ohutust ja efektiivsust lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel [kreatiini kliirens (CLcr) väiksem kui 15 ml/min arvutatuna Cockrofti ja Gaulti valemiga] või dialüüsi saavatel patsientidel ei ole tõestatud. Raske ja lõppstaadiumis neerukahjustusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Lapsed

TAGRISSO ohutus ja efektiivsus lastel või noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ravim on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Tablett tuleb alla neelata tervelt koos veega ja seda ei tohi purustada, poolitada ega närida.

Kui patsient ei saa tabletti neelata, võib tableti kõigepealt lahustada 50 ml gaseerimata vees. Tablett tuleb panna vette tervena, segada, kuni see on lahustunud, ja kohe alla neelata. Seejärel tuleb jääkide vältimiseks lisada veel pool klaasi vett ja see kohe alla neelata. Muid vedelikke ei tohi lisada.

Kui on vajalik manustamine nasogastraalsondi kaudu, tuleb järgida sama protsessi, kuid algseks lahustamiseks tuleb kasutada 15 ml vedelikku ja jääkide äraloputamiseks 15 ml vedelikku. Tulemusena saadud 30 ml vedelikku tuleb manustada nasogastraalsondi tootja juhiste kohaselt koos sobiva veega loputamiseks. Dispersioon ja jäägid tuleb manustada 30 minuti jooksul pärast tablettide lisamist vette.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Naistepuna ei tohi kasutada koos TAGRISSOga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

EGFR mutatsiooni staatuse hindamine

Kaaludes TAGRISSO kasutamist adjuvantravina pärast kasvaja täielikku resektsiooni mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientidel, on oluline, et EGFRi mutatsiooni positiivne staatus (19. eksoni deletsioon (ex19del) või 21. eksoni L858R asendusmutatsioon (L858R)) näitab sobivust raviks. Kliinilises laboris tuleb teha valideeritud test, kasutades koeproovi kasvaja DNA-d biopsiast või kirurgilisest proovist.

Kaaludes TAGRISSO kasutamist lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC raviks, on tähtis kindlaks määrata EGFR mutatsiooni esinemine. Tuleb teha valideeritud analüüs, kasutades kas koeproovist saadud kasvaja DNA-d või plasmaproovist saadud tsirkuleerivat kasvaja DNA-d (ctDNA).

Koe- või plasmapõhise analüüsiga määratud EGFRi mutatsiooni positiivne staatus (EGFRi mutatsioonide aktiveerimine esimese rea raviks või T790M mutatsioonid pärast progresseerumist EGFR TKI ravi käigus või pärast seda) näitab sobivust raviks TAGRISSOga. Siiski, kui kasutatakse plasmapõhist ctDNA analüüsi ja tulemus on negatiivne, soovitatakse võimaluse korral järelkontrolli koeanalüüsiga, sest plasmapõhise analüüsi kasutamisel võivad esineda valenegatiivsed tulemused.

Kasutada tohib ainult stabiilseid, usaldusväärseid ja tundlikke analüüse, mille puhul on näidatud, et see sobib kasutamiseks EGFRi mutatsiooni määramisel kasvajas (koe- või plasmaproov) pärit DNA-st.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (*interstitial lung disease*, ILD)

Kliinilistes uuringutes TAGRISSOga ravitud patsientidel on täheldatud rasket, eluohtlikku või fataalset ILD-i või ILD-laadseid kõrvaltoimeid (nt pneumoniit). Enamik juhtudest paranesid või lahenesid ravi katkestamata. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli anamneesis ILD, ravimitest indutseeritud ILD, kiirituspneumoniit, mis vajab steroidravi, või tõendid kliiniliselt aktiivse ILD kohta (vt lõik 4.8).

ADAURA, FLAURA ja AURA uuringutes teatati ILD või ILD-laadsetest kõrvaltoimetest 3,7% 1479st patsiendist, kes said TAGRISSO. Lokaalselt levinud või metastaatilistel juhtudel teatati viiest surmaga lõppenud juhtumist. Adjuvantravi tingimustes ei olnud surmaga lõppenud juhtumeid. ILD esinemissagedus oli Jaapani päritolu patsientidel 10,9%, Aasia päritolu patsientidel 1,6% ja mitte-Aasia patsientidel 2,5% (vt lõik 4.8).

ILD välistamiseks tuleb hoolikalt hinnata kõiki patsiente, kelle kopsusümptomid (düsnoe, köha, palavik) algavad äkki ja/või süvenevad seletamatul põhjusel. Nende sümptomite uurimise ajaks tuleb ravi selle ravimiga katkestada. Kui diagnoositakse ILD, tuleb TAGRISSO võtmine katkestada ja

vajadusel alustada sobiva raviga. Ravi taasalustamist TAGRISSOga võib kaaluda üksnes pärast individuaalse patsiendi kasude ja riski hoolikat kaalumist.

Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)

TAGRISSO raviga seoses on harva teatatud SJS-i juhtudest. Enne ravi alustamist tuleb patsiente SJS-i nähtude ja sümptomite osas teavitada. Kui tekivad SJS-ile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi TAGRISSOga kohe katkestada või lõpetada.

QTc intervalli pikenemine

TAGRISSOga ravitud patsientidel on esinenud QTc intervalli pikenemist. QTc intervalli pikenemine võib põhjustada ventrikulaarsete tahhüarütmiate (*nt torsade de pointes*) või äkksurma riski suurenemist riski. Arütmiasündmustest ADAURA, FLAURA ega AURA uuringutes ei teatatud (vt lõik 4.8). Nendes uuringutes ei kaasatud patsiente, kellel esinesid kliiniliselt olulised rütmi- ja juhtivushäired mõõdetuna puhkeoleku elektrokardiogrammiga (EKG) (*nt QTc intervall üle 470 ms*) (vt lõik 4.8).

Võimaluse korral tuleb vältida osimertiniibi kasutamist kaasasündinud pika QT sündroomiga patsientidel. Perioodilist elektrokardiogrammide (EKG) ja elektrolüütide jälgimist tuleb kaaluda patsientidel, kellel on südame paispuudulikkus, kõrvalekalded elektrolüütide sisalduses või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QTc intervalli. Ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib QTc intervall üle 500 msec-i vähemalt kahel eraldi EKG-l, kuni QTc intervall on lühem kui 481 msec või see taastub algseni, kui algne QTc oli pikem kui 481 msec või sellega võrdne. Seejärel jätkata ravi TAGRISSO vähendatud annusega, nagu kirjeldatud tabelis 1. Ravi osimertiniibiga tuleb püsivalt lõpetada patsientidel, kellel tekib QTc intervalli pikenemine kombinatsioonis ükskõik millise järgnevatel: *torsade de pointes*, polümorfne ventrikulaarne tahhükardia, raske arütmia nähud/sümptomid.

Südame kontraktiilsuse muutused

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) vähenemist 10 protsendipunkti või rohkem ja langust vähem kui 50% esines kliinilistes uuringutes 3,2%-l (40/1233) TAGRISSOga ravitud patsientidest, kellel LVEFi hinnati uuringu alguses ning vähemalt üks kord hiljem. Kardiaalsete riskiteguritega patsientidel ja neil, kellel esinevad seisundid, mis mõjutavad LVEFi, tuleb kaaluda kardiaalset jälgimist, sealhulgas LVEFi hindamist enne ravi ja ravi ajal. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal vastavad kardiaalsed nähud/muutused, tuleb kaaluda kardiaalset jälgimist, sealhulgas LVEFi hindamist. LVEFi vähenemist 10 protsendipunkti või rohkem ja langust vähem kui 50% esines adjuvant platseebokontrolliga uuringus (ADAURA) 1,6%-l (5/312) TAGRISSOga ravitud patsientidest ja 1,5%-l platseebot saanud patsientidest.

Keratiit

ADAURA, FLAURA ja AURA uuringutes teatati keratiidist 0,7%-l (n=10) 1479st TAGRISSOga ravitud patsiendist. Patsiendid, kellel esinevad keratiidile viitavad nähud ja sümptomid, nagu äge silmapõletik, pisaravoolus, valgustundlikkus, hägune nägemine, silmavalu ja/või silmade punetus või nende seisundite süvenemine, tuleb kohe suunata oftalmoloogi juurde (vt lõik 4.2, tabel 1).

Aplastiline aneemia

Osimertiniibi kasutamisega seoses on harva teatatud aplastilise aneemia, sh surmaga lõppenud juhtudest. Enne ravi alustamist tuleb patsiente teavitada aplastilise aneemia nähtudest ja sümptomitest, milleks on (kuid mitte ainult) püsiv palavik, verevalumid, veritsused, kahvatus, infektsioon ja väsimus. Aplastilisele aneemia viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb kaaluda patsiendi hoolikat jälgimist ja osimertiniibiga ravi katkestamist või lõpetamist. Kinnitatud aplastilise aneemia korral tuleb ravi osimertiniibiga lõpetada (vt lõik 4.2).

Vanus ja kehakaal

Eakatel patsientidel (>65 aastat) või väikese kehakaaluga patsientidel (<50 kg) võib olla suurem risk 3 astme või kõrgema astme kõrvaltoimete tekkimiseks. Nende patsientide puhul on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõik 4.8).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Tugevad CYP3A4 indutseerijad võivad vähendada osimertiniibi ekspositsiooni. Osimertiniib võib suurendada rinnavähi resistentse valgu (BCRP) ja P-glükoproteiini (P-gp) substraatide ekspositsiooni.

Toimeained, mis võivad suurendada osimertiniibi plasmakontsentratsiooni

In vitro uuringud on näidanud, et osimertiniibi I faasi metabolism toimub peamiselt CYP3A4 ja CYP3A5 kaudu. Patsientidel läbi viidud kliinilises farmakokineetika uuringus puudus 200 mg itrakonasooliga kaks korda päevas (tugev CYP3A4 inhibiitor) koosmanustamisel oluline mõju osimertiniibi ekspositsioonile (kõvera alune pindala (AUC) suurenes 24% ja C_{max} vähenes 20%). Seetõttu ei mõjuta tugevad CYP3A4 inhibiitorid tõenäoliselt osimertiniibi ekspositsiooni. Teisi katalüseerivaid ensüüme ei ole tuvastatud.

Toimeained, mis võivad vähendada osimertiniibi plasmakontsentratsiooni

Patsientidel läbi viidud kliinilises farmakokineetika uuringus vähenes osimertiniibi tasakaaluseisundi AUC 78% manustamisel koos rifampitsiiniga (600 mg ööpäevas 21 päeva jooksul). Sarnaselt vähenes AUC 82% ja C_{max} 78% metaboliit AZ5104 ekspositsiooni korral. Soovitatakse vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiin, rifampitsiin ja karbamasepiin) samaaegset kasutamist koos TAGRISSOga. Mõõdukad CYP3A4 indutseerijaid (nt bosentaan, efavirenz, etraviriin, modafiniil) võivad samuti vähendada osimertiniibi ekspositsiooni ning neid tuleb kasutada ettevaatusega ja võimalusel vältida. Puuduvad kliinilised andmed, et soovitada TAGRISSO annuse kohandamist. Naistepuna samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maohapet vähendavate toimeainete mõju osimertiniibile

Kliinilises farmakokineetika uuringus ei põhjustanud omeprasooli samaaegne manustamine kliiniliselt olulisi muutusi osimertiniibi plasmakontsentratsioonides. Mao pH-d modifitseerivaid ravimeid võib kasutada koos TAGRISSOga igasuguste piiranguteta.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib TAGRISSO mõjutada

In vitro uuringute alusel on osimertiniib BCRP transporterite konkureeriv inhibiitor.

Kliinilises farmakokineetika uuringus suurendas TAGRISSO manustamine koos rosuvastatiiniga (tundlik BCRP substraat) rosuvastatiini AUC-d ja C_{max} -i vastavalt 35% ja 72%. Patsiente, kes võtavad kaasuvaid ravimeid, millel on soodumus sõltuda BCRP-st ja kitsas terapeutiline indeks, tuleb hoolikalt jälgida kaasuva ravimi muutunud talutavuse nähtude osas suurenenud plasmakontsentratsiooni tõttu ravi ajal TAGRISSOga (vt lõik 5.2).

Kliinilises farmakokineetika uuringus vähendas TAGRISSO manustamine koos simvastatiiniga (tundlik CYP3A4 substraat) simvastatiini AUC-d ja C_{max} -i vastavalt 9% ja 23%. Need muutused on

väikesed ja tõenäoliselt ei ole kliiniliselt olulised. Kliinilised farmakokineetilised koostoimed CYP3A4 substraatidega ei ole tõenäolised. Hormonaalsete kontratseptiivide plasmakontsentratsiooni vähenemise riski välistada ei saa.

Kliinilises preгнаan-X retseptori (PXR) koostoime uuringus, kus TAGRISSOt manustati koos feksofenadiiniga (P-gp substraat), suurenes feksofenadiini AUC väärtus 56% (90% CI 35, 79) ja C_{max} 76% (90% CI 49, 108) pärast ühekordset annustamist ning püsikontsentratsiooni puhul vastavalt 27% (90% CI 11, 46) ja 25% (90% CI 6, 48). Patsiendid, kes manustavad samaaegselt ravimeid, mille dispositsioon on P-gp-st sõltuv ja on kitsa terapeutilise vahemikuga (nt digoksiin, dabigatraan, aliskireen), tuleb TAGRISSO manustamisel koos samaaegselt võetavate ravimite ekspositsiooni suurenemise tõttu hoolikalt jälgida muutusi talutavuses (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Viljakas eas naistele tuleb soovitada, et nad väldiksid TAGRISSO-ravi ajal rasestumist. Patsientidele tuleb soovitada kasutada efektiivset kontratseptsiooni järgmiste perioodide jooksul pärast ravi lõppu selle ravimpreparaadiga: vähemalt 2 kuud naistel ja 4 kuud meestel. Hormonaalsete kontratseptiivide plasmakontsentratsiooni vähenemise riski välistada ei saa.

Rasedus

Osimertiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (loote surm, loote kasvu aeglustumine ja vastsündinu surm, vt lõik 5.3). Toimemehhanismi ja prekliiniliste uuringute alusel võib osimertiniib põhjustada kahjulikku toimet lootele, kui seda manustatakse rasedale. TAGRISSOt ei tohi kasutada raseduse ajal, v.a juhul kui naise kliiniline seisund nõuab ravi osimertiniibiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas osimertiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Andmed osimertiniibi/metaboliitide eritumisest loomade rinnapiima on puudulikud. Sellegipoolest avastati osimertiniibi ja selle metaboliite rinnapiima saavatel kutsikatel ning esines kutsikate puudulik kasv ja elulemuse vähenemine (vt lõik 5.3). Riski imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb ravi ajal TAGRISSOga lõpetada.

Fertiilsus

TAGRISSO mõju kohta inimese fertiilsusele andmeid ei ole. Loomkatsed on näidanud, et osimertiniib mõjutab isas- ja emasloomade reproduktiivseid organeid ning võib kahjustada fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TAGRISSO ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Uuringud EGFR mutatsioon-positiivse NSCLCga patsientidel

Allkirjeldatud andmed näitavad kokkupuudet TAGRISSOga 1479 EGFR mutatsioon-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil. Need patsiendid said TAGRISSOt annuses 80 mg ööpäevas kolmes randomiseeritud III faasi uuringus (ADAURA, adjuvant; FLAURA, esimese rea ravi ja AURA3, ainult teise rea ravi) ja kahes ühe ravirühmaga uuringus (AURAex ja AURA2, teise või hilisema rea ravi) ja ühes I faasi uuringus (AURA1, esimese või hilisema rea ravi) (vt lõik 5.1).

Enamik kõrvaltoimeid olid 1. ja 2. raskusastmega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (47%), lööve (45%), paronühhia (33%), kuiv nahk (32%) ja stomatiit (24%). Mõlemas uuringus esines 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid vastavalt 10% ja 0,1%. Patsientidel, keda raviti TAGRISSO annusega 80 mg üks kord ööpäevas, vähendati annust kõrvaltoimete tõttu 3,4%-l patsientidest. Ravi katkestamise sagedus kõrvaltoimete tõttu oli 4,8%.

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli anamneesis ILD, ravimite indutseeritud ILD, kiirituspneumoniit, mis vajab steroidravi või tõendid kliiniliselt aktiivse ILD kohta. Nendes uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel esinesid kliiniliselt olulised rütmi- ja juhtivushäired, mõõdetuna puhkeoleku elektrokardiogrammiga (EKG) (nt QTc intervall üle 470 ms). Patsientide LVEFi hinnati sõelumisel ja seejärel iga 12 nädala möödudes.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on võimaluse korral tabelis 2 määratud sageduskategooriatesse, võttes aluseks võrreldavate kõrvaltoimete teadete esinemissageduse ühendatud andmekomplektis, mille moodustavad 1479 EGFR mutatsioon-positiivsed NSCLC patsienti, kes said uuringutes ADAURA, FLAUA, AURA3, AURAex, AURA 2 ja AURA1 TAGRISSOt annuses 80 mg ööpäevas.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi alusel. Igas organsüsteemis on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras – kõige sagedasem kõrvaltoime esimesena. Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed loetletud raskusastme vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime sageduskategooria CIOMS III konventsioonil ja on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. ADAURA, FLAURA ja AURA uuringutes^a teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	CIOMS-i deskriptor / üldine sagedus (kõik CTCAE astmed) ^b	CTCAE 3. või kõrgema astme sagedus ^b
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aplastiline aneemia	Harv (0,07%)	0,07%
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Väga sage (19%)	1,1%
Silma kahjustused	Keratiit ^c	Aeg-ajalt (0,7%)	0,1%
Südame häired	Südamepuudulikkus	Aeg-ajalt (0,3%)	0,1%
Respiratoorsed, rindkere- ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks	Sage (5%)	0
	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^d	Sage (3,7%) ^e	1,1%
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (47%)	1,4%
	Stomatiit ^f	Väga sage (24%)	0,5%
Naha ja nahaaluskoekahjustused	Lööve ^g	Väga sage (45%)	0,7%
	Paronühhia ^h	Väga sage (33%)	0,4%
	Kuiv nahk ⁱ	Väga sage (32%)	0,1%
	Sügelus ^j	Väga sage (17%)	0,1%
	Alopeetsia	Sage (4,6%)	0

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	CIOMS-i deskriptor / üldine sagedus (kõik CTCAE astmed) ^b	CTCAE 3. või kõrgema astme sagedus ^b
	Urtikaaria	Sage (1,9%)	0,1%
	Palmoplantaarse erütrodüesteesia sündroom	Sage (1,7%)	0
	Multiformne erüteem ^k	Aeg-ajalt (0,3%)	0%
	Kutaanne vaskuliit ^l	Aeg-ajalt (0,3%)	0
	Stevensi-Johnsoni sündroom ^m	Harv (0,02%)	
Uuringud	QTc intervalli pikenemine ^m	Aeg-ajalt (0,8%)	
	Suurenenud kreatiinfosfokinaasi sisaldus veres	Sage (1,6%)	0,3%
	Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine ^{o,p}	Sage (3,2%)	
(Leiud põhinevad analüüsitulemustel, mis on esitatud CTCAE astme muutustena)	Leukotsüütide arvu vähenemine ^o	Väga sage (65%)	1,2%
	Lümfotsüütide arvu vähenemine ^o	Väga sage (62%)	6%
	Trombotsüütide arvu vähenemine ^o	Väga sage (53%)	1,2%
	Neutrofiilide arvu vähenemine ^o	Väga sage (33%)	3,2%
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine ^o	Sage (9%)	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müosiit	Harv (0,07%)	

^a Koondandmed pärinevad ADAURA, FLAURA ja AURA (AURA 3, AURA pikendusuring, AURA2 ja AURA1) uuringutest; summeeritud on ainult randomiseeritud ravitud patsientide sündmused, kes said vähemalt ühe annuse TAGRISSOt.

^b NCI ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumid (NCI CTCAE), versioon 4.0

^c Sisaldab sarvkesta epiteeli defekti, sarvkesta erosiooni, keratiiti, täpkeratiiti.

^d Sisaldab interstitsiaalset kopsuhaigust, pneumoniiti.

^e Teatati 5 CTCAE 5. astme juhtudest (fataalsed).

^f Sisaldab suuhaavandeid, stomatiiti.

^g Sisaldab aknet, dermatiiti, akneformset dermatiiti, ravimilöövet, erüteemi, follikuliiti, pustulit, löövet, eritematoosset löövet, follikulaarset löövet, generaliseerunud löövet, makulaarset löövet, makulopapulaarset löövet, papulaarset löövet, pustulaarset löövet, kihelevat löövet, vesikulaarset löövet, naha erosiooni.

^h Sisaldab küünelooži häireid, küünelooži infektsiooni, küünelooži põletikku, küünte värvuse muutusi, küünehäireid, küünedüstroofiat, küüneinfektsiooni, küünte pigmentatsiooni, küünte reljeefseid pikitriipe, küünetoksilisust, onühhalgia, onühhoklaasiat, onühholüüsi, onühhomadeesi, onühhomalaasiat, paronühhiaat.

ⁱ Sisaldab kuiva nahka, ekseemi, nahalõhesid, kserodermiat, kseroosi.

^j Sisaldab silmalaugude sügelust, sügelust, generaliseerunud sügelust.

- ^k ADAURA, AURA ja FLAURA uuringutes 1479 patsiendist 5 patsienti teatas multiformsest erütemist. Samuti on multiformsest erütemist teatatud müügilooajärgselt, sealhulgas 7 teatist pärineb müügilooajärgsest vaatlusuuringust (N=3578).
- ^l Hinnanguline sagedus. Punkti hinnangu 95% CI normi ülemine piir on 3/1142 (0,3%).
- ^m Ühest juhust teatati müügilooajärgses uuringus; esinemissagedus pärineb ADAURA, FLAURA ja AURA uuringutest ning müügilooajärgsest uuringust (N = 5057).
- ⁿ Esindab patsientide sagedust, kellel oli QTcFi pikenemine > 500 msec.
- ^o Esindab laboratoorsete leidude sagedust, mitte teatatud kõrvaltoimete oma.
- ^p Esindab vähenemist ≥ 10 protsendipunkti võrra ja langust alla 50%.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)

ADAURA, FLAURA ja AURA uuringutes oli ILD-i esinemissagedus 11% jaapani rahvusest patsientidel, 1,6% mitte-jaapanlastest asiaatidel ja 2,5% mitte-asiaatidel. Aja mediaan ILD või ILD-laadsete kõrvaltoimete tekkimiseni oli 84 päeva (vt lõik 4.4).

QTc intervalli pikenemine

1479 patsiendist ADAURA, FLAURA ja AURA uuringutes, keda raviti 80 mg TAGRISSOga, leiti 0,8% patsientidest (n=12) olevat QTc üle 500 msec ja 3,1% patsientidest (n=46) oli pikenemine võrreldes algse QTc-ga üle 60 msec. Farmakokineetiline/farmakodünaamiline analüüs TAGRISSOga ennustas kontsentratsioonist sõltuvat QTc intervalli pikenemist. ADAURA, FLAURA ja AURA uuringutes ei teatatud QTc-ga seotud arütmiatest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Seedetrakti toimed

ADAURA, FLAURA ja AURA uuringutes teatati kõhulahtisusest 47%-l patsientidest, millest 38% oli 1. raskusastme, 7,9% 2. raskusastme ja 1,4% 3. raskusastme kõrvaltoimed; 4. või 5. raskusastme juhtudest ei teatatud. Annuse vähendamine oli vajalik 0,3%-l patsientidest ja annuste vahelejätmine 2%-l. Neli juhtu (0,3%) viis ravi katkestamiseni. ADAURA, FLAURA ja AURA3 uuringus oli keskmine sümptomite avaldumise aeg vastavalt 22 päeva, 19 päeva ja 22 päeva, ja 2. raskusastme juhtude keskmine kestus oli vastavalt 11 päeva, 19 päeva ja 6 päeva.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

TAGROSSOga ravitud patsientidel on laboratoorselt täheldatud leukotsüütide, lümfotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide mediaanset varajast vähenemist, mis aja jooksul stabiliseerus ja püsis üle normaal taseme alumise piiri. Teatatud on kõrvaltoimetest nagu leukopeenia, lümfopeenia, neutropeenia ja trombotsütopeenia, millest enamus oli tõsiselt kerged või mõõdukad ning ei vajanud ravi katkestamist. Osimertiniibi kasutamisega seoses on harva teatatud aplastilise aneemia, sh surmaga lõppenud juhtudest. Kinnitatud aplastilise aneemia korral tuleb ravi osimertiniibiga lõpetada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Eakad patsiendid

43% patsientidest ADAURA, FLAURA ja AURA3 uuringus (N=1479) olid 65-aastased ja vanemad ning 12% olid 75-aastased ja vanemad. Võrreldes nooremate osalejatega (< 65) esines rohkematel ≥ 65 -aastastel osalejatel teatatud kõrvaltoimeid, mis viisid uuringu annuse muutmisele (ravi katkestamisele või annuse vähendamisele) (16% versus 9%). Teatatud kõrvaltoimete tüübid olid sarnased vanusest sõltumata. Vanematel patsientidel teatati rohkem 3. või kõrgema astme kõrvaltoimetest võrreldes nooremate patsientidega (13% versus 8%). Nende osalejate ja nooremate osalejate vahel ei täheldatud efektiivsuses mingeid üldisi erinevusi. Eelnevaga kokkusobivat ohutus- ja efektiivsustulemuste mustrit täheldati II faasi AURA uuringute analüüsis.

Väike kehakaal

Väikese kehakaaluga patsientidel (< 50 kg), kellele annustati 80 mg TAGRISSOt, esines suurema esinemissagedusega ≥ 3 astme kõrvaltoimeid (46% *versus* 31%) ja QTc intervallide pikenemist (12% *versus* 5%) võrreldes suurema kehakaaluga patsientidega (≥ 50 kg).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

TAGRISSO kliinilistes uuringutes raviti piiratud arvul patsiente ööpäevaste annustega kuni 240 mg annust piirava toksilisuseta. Neis uuringuis esines TAGRISSO ööpäevaste annustega 160 mg ja 240 mg ravitud patsientidel mitmete tüüpiliste EGFR TKI-indutseeritud kõrvaltoimete (peamiselt kõhulahtisus ja nahalööve) esinemissageduse ja raskusastme suurenemine võrreldes 80 mg annusega. Juhusliku üleannustamise kogemused inimestel on piiratud. Kõik juhud olid üksikud juhtumid patsientidel, kes võtsid kogemata teise TAGRISSO ööpäevase annuse ilma sellest tulenevate kliiniliste tagajärgedeta.

TAGRISSO üleannustamisel spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise kahtlusel tuleb ravi TAGRISSOga peatada ja alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, proteiini kinaasi inhibiitorid; ATC-kood: L01EB04

Toimemehhanism

Osimertiniib on türosiini kinaasi inhibiitor (TKI). See on EGFRide, millel on sensitiseerivad mutatsioonid (EGFRm) ja TKI-resistentsuse mutatsioon T790M, pöördumatu inhibiitor.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringud on näidanud, et osimertiniibil on suur tugevus ja inhibeeriv aktiivsus EGFR-i vastu kõigis kliiniliselt olulistest EGFR-i sensitiseerivate mutatsioonidega ja T790M-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) rakuliinides (näiv IC₅₀s 6 nM kuni 54 nM fosfo EGFR-i vastu). See viib rakkude kasvu inhibeerimisele, näidates samas oluliselt vähem aktiivsust EGFR-i vastu metsikut tüüpi rakuliinides (näiv IC₅₀s 480 nM kuni 1,8 μ M fosfo-EGFR-i vastu). *In vivo* suukaudne osimertiniibi manustamine viis kasvaja vähenemiseni nii EGFRm-i kui ka T790M NSCLC ksenograaftiga ja transgeensetes hiire kopsukasvaja mudelites.

Südame elektrofüsioloogia

TAGRISSO võimet pikendada QTc intervalli hinnati 210 patsiendil, kes said uuringus AURA2 80 mg osimertiniibi ööpäevas. Pärast üksiku annuse manustamist ja tasakaaluseisundi saavutamist koguti järjestikuste EKG-de andmed, et hinnata osimertiniibi toimet QTc intervallile.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline analüüs prognoosis ravimiga seotud QTc intervalli pikenemist 80 mg puhul 14 msek ülemise piiriga 16 msek (90% CI).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

EGFRi mutatsiooni suhtes positiivse NSCLC adjuvantravi eelneva adjuvantse keemiaraviga või ilma – ADAURA

TAGRISSE efektiivsust ja ohutust adjuvantravina näidati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (ADAURA) EGFRi mutatsiooni suhtes positiivsetel (Ex19del või L858R) NSCLCga patsientidel, kellel oli täielikult resetseeritud kasvaja ja kes olid saanud või ei olnud saanud eelnevat adjuvantset keemiaravi.

Sobivatel patsientidel IB...IIIA raskusastmega (*American Joint Commission on Cancer [AJCC] 7. väljaande kohaselt*) ja resetseeritava kasvajaga pidi olema EGFRi mutatsioon (Ex19del või L858R), mis oli tuvastatud prospektiivselt kesklaboris cobas EGFRi mutatsioonitestiga, kasutades biopsial saadud või kirurgilist koeproovi.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama TAGRISSOt (n = 339, 80 mg suukaudselt üks kord ööpäevas) või platseebot (n = 343) pärast operatsiooni-järgset taastumist ja standardset adjuvantset keemiaravi, kui see oli määratud. Patsiendid, kes ei saanud adjuvantset keemiaravi, randomiseeriti 10 nädala jooksul ja adjuvantset keemiaravi saanud patsiendid randomiseeriti 26 nädala jooksul pärast operatsiooni. Randomiseerimine stratifitseeriti EGFRi mutatsiooni tüübi (Ex19del või L858R), etnilise kuuluvuse (aasia päritolu või mitte-aasia päritolu) ja perkutaanse transtorakaalse nõelbiopsia tulemusel (pTNM) määratud raskusastme (IB, II või IIIA) alusel AJCC 7. väljaande järgi. Ravi teostati kuni haiguse retsidiveerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või 3 aasta möödumiseni.

Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (*disease free survival, DFS*) uurija hinnangul II...IIIA raskusastmega populatsioonis. Haigusvaba elulemus IB...IIIA astmega populatsioonis (kogu populatsioonis), hinnatud uurija poolt, oli täiendav efektiivsuse tulemusnäitaja. Teised täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid haigusvaba elulemuse määr, üldine elulemus (OS), OSi määr ja terviseiga seotud elukvaliteedi (HRQoL) halvenemiseni kulunud aeg SF-36 küsimustiku alusel.

Kogu uuringupopulatsiooni algsed demograafilised ja haiguse näitajad olid järgmised: mediaanne vanus 63 aastat (vahemik 30...86 aastat), ≥ 75 -aastased (11%), naissoost (70%), aasia päritolu (64%), mitte kunagi suitsetanud (72%), patsiendi sooritusvõime 0 (Maailma Terviseorganisatsiooni, WHO poolt väljatöötatud skaalal) (64%) või 1 (36%), IB raskusastmega (31%), II astmega (34%) ja IIIA astmega (35%). EGFRi mutatsiooni leiu alusel oli 55%-l patsientidest deletsioonid 19. eksonis ja 45%-l 21.eksoni L858R asendusmutatsioonid; 9 patsienti (1%) oli samaaegse *de novo* mutatsiooniga T790M. Enamik patsientidest (60%) sai adjuvantset keemiaravi enne randomiseerimist (26% IB; 71% IIA; 73% IIB; 80% IIIA). Andmete kogumise lõpukuupäevaks said 205 patsienti (61%) jätkuvalt aktiivset ravi; 73 (11%) patsiendist, kes olid lõpetanud 3-aastase raviperioodi, olid 40 (12%) osimertiniibi rühmas ja 33 (10%) platseebo rühmas.

TAGRISSE saanud patsientidest 37-l haigus retsidiveerus. Kõige sagedamini teatatud retsidiveerumise asukohad olid kopsud (19 patsienti), lümfisõlmed (10 patsienti) ja kesknärvisüsteem (5 patsienti). Platseeborühmas retsidiveerus haigus 157-l patsiendil. Kõige sagedamini teatatud retsidiveerumise asukohad olid kopsud (61 patsienti), lümfisõlmed (48 patsienti) ja kesknärvisüsteem (KNS) (34 patsienti).

ADAURA uuringu II...IIIA astmega populatsioonis näidati statistiliselt oluliselt väiksemat haiguse retsidiveerumise või surma tekkeriski patsientidel, kes said TAGRISSOt, võrreldes nendega, kes said platseebot. Sarnaseid tulemusi täheldati IB...IIIA astmega populatsioonis. Üldise elulemuse (OS) andmed ei olnud haigusvaba elulemuse analüüsiks veel küpsed. ADAURA uurija hinnatud efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 3.

Tabel 3. ADAURA efektiivsuse tulemused uurija hinnangul

	II...III A astmega populatsioon		IB...III A astmega populatsioon	
Efektiivsuse parameeter	TAGRISSO (N = 233)	Platseebo (N = 237)	TAGRISSO (N = 339)	Platseebo (N = 343)
Haigusvaba elulemus				
Sündmuste arv (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Haiguse retsidiveerumine (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Surmad (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Mediaan, kuud (95% CI)	NC (38,8; NC)	19,6 (16,6; 24,5)	NC (NC; NC)	27,5 (22,0; 35,0)
HR (99,06% CI); P-väärtus	0,17 (0,11; 0,26); < 0,0001 ^a		0,20 (0,14; 0,30); < 0,0001 ^b	
Haigusvaba elulemuse (DFS) määr 12. kuul (%) (95% CI)	97 (94; 99)	61 (54; 67)	97 (95; 99)	69 (63; 73)
Haigusvaba elulemuse (DFS) määr 24. kuul (%) (95% CI)	90 (84; 93)	44 (37; 51)	89 (85; 92)	52 (46; 58)
Haigusvaba elulemuse (DFS) määr 36. kuul (%) (95% CI) ^{c, d}	78 (65; 87)	28 (19; 38)	79 (69; 86)	40 (32; 48)

HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusintervall; NC = mittearvutatav

Haigusvaba elulemus toetus uurija hinnangule.

HR < 1 näitab TAGRISSO paremust.

Haigusvaba elulemuse jälgimisaja mediaan oli 22,1 kuud TAGRISSOt saanud patsientidel, 14,9 kuud platseebot saanud patsientidel (II...III A astmega populatsioonis) ning 16,6 kuud platseebot saanud patsientidel (IB...III A astmega populatsioonis).

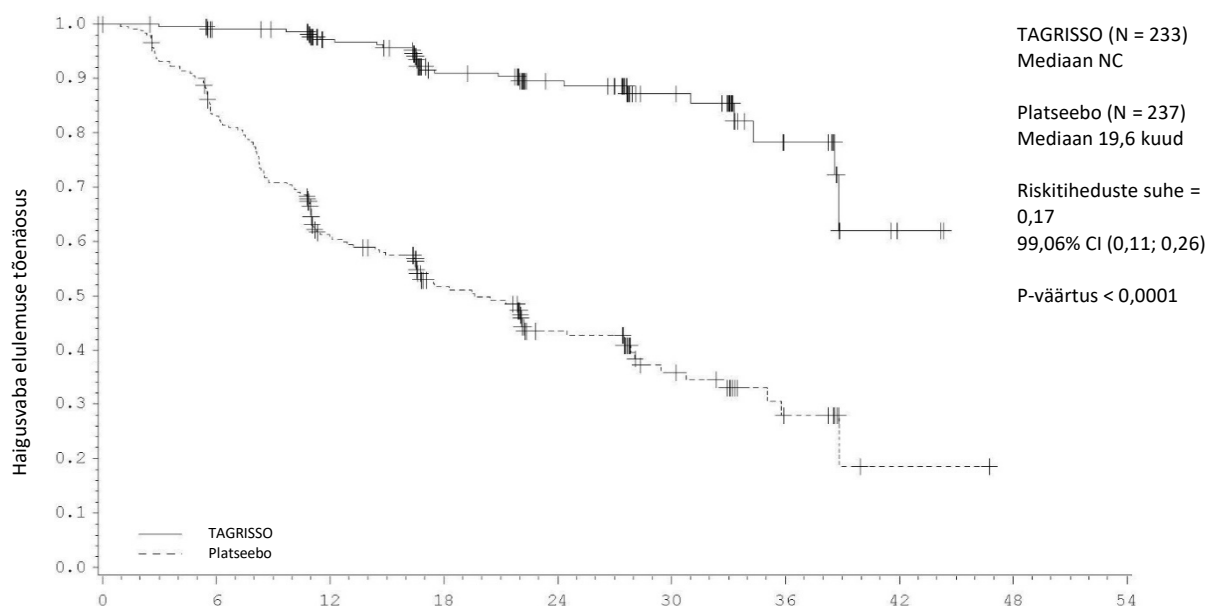
^a Kohandatud vaheanalüüsiks (33% küpsusega), mistõttu statistiliselt oluliseks erinevuseks oli vajalik p-väärtus < 0,0094.

^b Kohandatud vaheanalüüsiks (29% küpsusega), mistõttu statistiliselt oluliseks erinevuseks oli vajalik p-väärtus < 0,0088.

^c Riskiga patsientide arv 36. kuuks oli 18 patsienti osimertiniibi rühmas ja 9 patsienti platseebo rühmas (II...III A populatsioon).

^d Riskiga patsientide arv 36. kuuks oli 27 patsienti osimertiniibi rühmas ja 20 patsienti platseebo rühmas (IB...III A astmega populatsioon).

Joonis 1. Kaplani-Meieri haigusvaba elulemuse kõver II...III A astmega patsientidel uurija hinnangu alusel



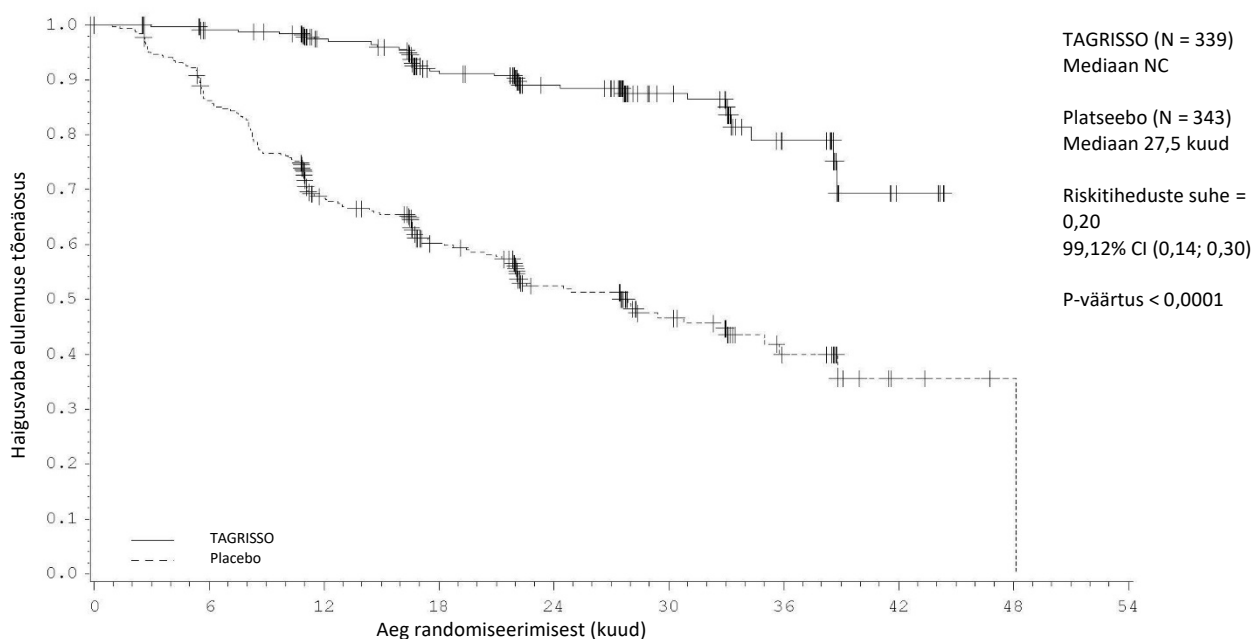
Riskiga patsientide arv	Aeg randomiseerimisest (kuud)									
TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0	0
Platseebo	237	190	127	82	51	27	9	1	0	0

+ Tsenseeritud patsiendid.

Arvud joonise all osas tähistavad riskiga patsientide arvu.

NC = mitteamutatav.

Joonis 2. Kaplani-Meieri haigusvaba elulemuse kõver IB...IIIA astmega (kogu populatsioon) patsientidel uurija hinnangu alusel



Riskiga patsientide arv	0	6	12	18	24	30	36	42	48
TAGRISSO	339	313	272	208	138	74	27	5	0
Platseebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1

+ Tsenseeritud patsiendid.

Arvud joonise all osas tähistavad riskiga patsientide arvu.

NC = mittearvutatav.

TAGRISSO paremus haigusvaba elulemuse osas võrreldes platseeboga oli ühesugune kõikides eelnevalt määratletud analüüsitud alarühmades, sealhulgas etniline kuuluvus, vanus, sugu ja EGFR-i mutatsiooni tüüp (Ex19Del or L858R).

Kesknärvisüsteemi haigusvaba elulemuse, CNS DFS (aeg kesknärvisüsteemi retsidiveerumise või surmani) uurimuslikus analüüsis TAGRISSOt saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega leiti, et kogu populatsiooni (IB...IIIA astmega) HR oli 0,18 (95% CI: 0,10; 0,33; $p < 0,0001$).

Patsientide teatatud tulemused

Terviseiga seotud elukvaliteeti (HRQL) ADAURA uuringus hinnati küsimustiku Short Form (36) Health Survey 2. versiooni (SF-36v2) alusel. SF-36v2 viidi läbi 12. nädalal, 24. nädalal ja seejärel iga 24 nädala tagant alates randomiseerimisest kuni ravi lõpetamise või katkestamiseni. Üldiselt püsis HRQL mõlemas rühmas kuni 30 kuud ja vähemalt 70% patsientidest II...IIIA astmega populatsioonis ei kogunud kliiniliselt märkimisväärset SF-36 füüsilise komponendi halvenemist ega surma (70% versus 76% TAGRISSO versus platseebo) ega SF-36 vaimse komponendi halvenemist ega surma (70% versus 71% TAGRISSO versus platseebo).

Varem ravimata EGFRi mutatsioon-positiivne lokaalselt levinud või metastaatiline NSCLC – FLAURA

TAGRISSO efektiivsus ja ohutus EGFRi mutatsioon-positiivse lokaalselt levinud NSCLC-ga patsientidel, kellel ei olnud võimalik kasutada kuratiivset kirurgilist või kiiritusravi või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud varem saanud süsteemset ravi kaugelearenenud haiguse tõttu, on tõendatud randomiseeritud topeltpimedas aktiivraviga kontrollitud uuringus (FLAURA). Patsientide kasvajaaproovides pidi kohalikus või kesklaboratooriumis läbiviidud testimise alusel esinema üks

kahest sagedasemast EGFRi mutatsioonist, mis teadaolevalt on seotud tundlikkusega EGFRi TKI suhtes (Ex19del või L858R).

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama ravi kas TAGRISSOga (n = 279, 80 mg üks kord ööpäevas suu kaudu) või EGFRi TKI võrdlusravimiga (n = 277; gefitiniib 250 mg üks kord ööpäevas suu kaudu või erlotiniib 150 mg üks kord ööpäevas suu kaudu). Randomiseerimine oli stratifitseeritud EGFRi mutatsioonitüübi (Ex19del või L858R) ja etnilise kuuluvuse (Aasia või mitte-Aasia) alusel. Patsiendid said uuringuravi kuni ravi talumatuse ilmnemiseni või kuni uurija otsuseni, et patsient ei saa ravist enam kliinilist kasu. EGFRi TKI võrdlusravimit saanud patsiente oli pärast haiguse progresseerumist võimalik üle viia avatud ravile TAGRISSOga, kui nende kasvajaaproov oli testimisel positiivne, esines T790M-i mutatsioon. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) uurija poolt hinnatuna.

Kogu uuringupopulatsiooni algsed demograafilised ja haiguse näitajad olid järgmised: mediaanvanus 64 aastat (vahemik 26...93 aastat), ≥ 75 -aastased (14%), naissoost (63%), valgest rassist (36%), aasia päritolu (62%), mitte kunagi suitsetanud (64%), WHO sooritusvõime 0 või 1 (100%), luumetastaasid (36%), ekstratorakaalsed vistseraalsed metastaasid (35%), KNSi metastaasid (21%, tuvastatud algse KNSi haiguskoldena, meditsiinilise anamneesiga ja/või varasema operatsiooniga ja/või KNSi metastaaside varasema kiiritusraviga).

Ravi korral TAGRISSOga täheldati kliiniliselt ja statistiliselt olulist PFSi paranemist võrreldes EGFRi TKI võrdlusravimiga (mediaan vastavalt 18,9 kuud ja 10,2 kuud, HR = 0,46, 95% CI: 0,37, 0,57; P < 0,0001). FLAURA uuringu efektiivsusandmed uurija hinnangu alusel on kokku võetud tabelis 4 ja PFSi Kaplan-Meieri kõverad on esitatud joonisel 3. Üldise elulemuse lõplik analüüs (OS, 58%line andmete küpsus) näitas statistiliselt olulist paranemist HR-ga 0,799 (95,05% CI: 0,641, 0,997) ja kliiniliselt oluliselt pikemat elulemuse mediaani TAGRISSO rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes EGFRi TKI võrdlusravimiga (tabel 4 ja joonis 4). Pärast 12, 18, 24 ja 36 kuud oli elus rohkem TAGRISSOga ravitud patsiente (vastavalt 89%, 81%, 74% ja 54%) kui EGFRi TKI võrdlusravimiga ravitud patsiente (vastavalt 83%, 71%, 59% ja 44%). Progresseerumisyärgsete tulemusnäitajate analüüs näitas, et PFSi kasu püsis ka järgmiste raviliinide kasutamise vältel.

Tabel 4. FLAURA uuringu efektiivsustulemused uurija hinnangul

Efektiivsuse parameeter	TAGRISSO (N = 279)	EGFRi TKI võrdlusravim (gefitiniib või erlotiniib) (N = 277)
Progressioonivaba elulemus		
Sündmuste arv (62% andmetest)	136 (49)	206 (74)
Mediaan, kuud (95% CI)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
HR (95% CI); P-väärtus	0,46 (0,37, 0,57); P < 0,0001	
Üldine elulemus		
Surmajuhude arv (58% andmetest)	155 (56)	166 (60)
Mediaan, kuud (95% CI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)

HR (95,05% CI); P-väärtus	0,799 (0,641, 0,997); P = 0,0462 [†]	
Objektiivne ravivastuse määr^{*1}		
Ravivastuste arv, ravivastuse määr (95% CI)	223 80% (75, 85)	210 76% (70, 81)
Šansside suhe (95% CI); P-väärtus	1,3 (0,9, 1,9); P = 0,2421	
Ravivastuse kestus (DoR)[*]		
Mediaan, kuud (95% CI)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
Efektiivsuse parameeter	TAGRISSE (N = 279)	EGFRi TKI võrdlusravim (gefitiniib või erlotiniib)
Teine PFS pärast esimese järgneva ravi alustamist (PFS2)		
Teise progressiooniga patsientide arv (%)	73 (26)	106 (38)
PFS2 mediaan, kuud (95% CI)	NC (23,7, NC)	20,0 (18,0, NC)
HR (95% CI); P-väärtus	0,58 (0,44, 0,78); P = 0,0004	
Aeg randomiseerimisest kuni esimese järgneva ravi või surmani (TFST)		
Patsientide arv, kes said esimest järgnevat ravi või surid (%)	115 (41)	175 (63)
TFST mediaan, kuud (95% CI)	23,5 (22,0, NC)	13,8 (12,3, 15,7)
HR (95% CI); P-väärtus	0,51 (0,40, 0,64); P < 0,0001	
Aeg randomiseerimisest kuni teise järgneva ravi või surmani (TSST)		
Patsientide arv, kes said teist järgnevat ravi või surid (%)	75 (27)	110 (40)
TSST mediaan, kuud (95% CI)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
HR (95% CI); P-väärtus	0,60 (0,45, 0,80); P = 0,0005	

HR = riskiheduste suhe; CI = usaldusintervall; NC = mittearvutatav
PFSi, ORRi, DoRi ja PFS2 tulemused põhinevad RECISTi uurija hinnangul

*Põhineb kinnitamata ravivastusel.

Jälgimisaja mediaan oli TAGRISSOt saanud patsientidel 15,0 kuud ja EGFRi TKI võrdlusravimit saanud patsientidel 9,7 kuud.

Elulemuse jälgimisaja mediaan oli TAGRISSOt saanud patsientidel 35,8 kuud ja EGFRi TKI võrdlusravimit saanud patsientidel 27,0 kuud.

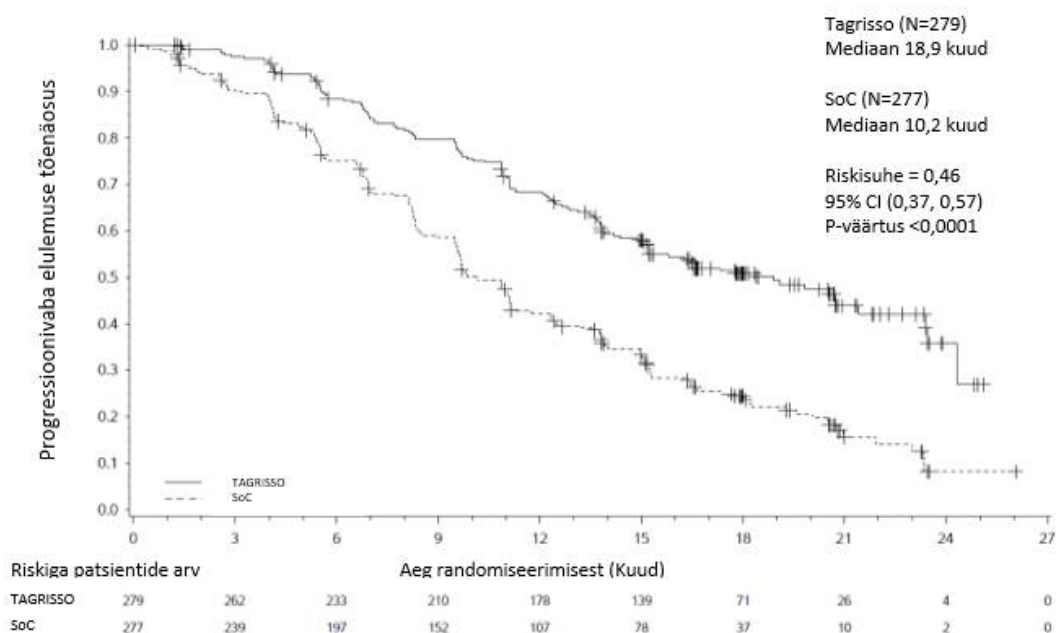
PFSi, ORRi, DoRi, PFS2, TFST ja TSST andmete kogumise lõpu kuupäev oli 12. juuni 2017. OS andmete kogumise lõpu kuupäev oli 25. juuni 2019.

HR < 1 ja šansside suhe > 1 näitab TAGRISSO paremust.

[†]Kohandatud vaheanalüüsi jaoks, kus andmete küpsus oli 25%, mistõttu statistiliselt oluliseks erinevuseks oli vajalik p-väärtus < 0,0495.

¹ ORRi tulemused on uurija hinnangu kohaselt kooskõlas nendega, mida on teatatud pimendatud sõltumatu tsentraalse ülevaatamise (*Blinded Independent Central Review*, BICR) kaudu; ORR oli BICRi hinnangul 78% (95% CI: 73, 83) TAGRISSOt saanud patsientidel ja 70% (95% CI: 65, 76) EGFRi TKI võrdlusravimit saanud patsientidel.

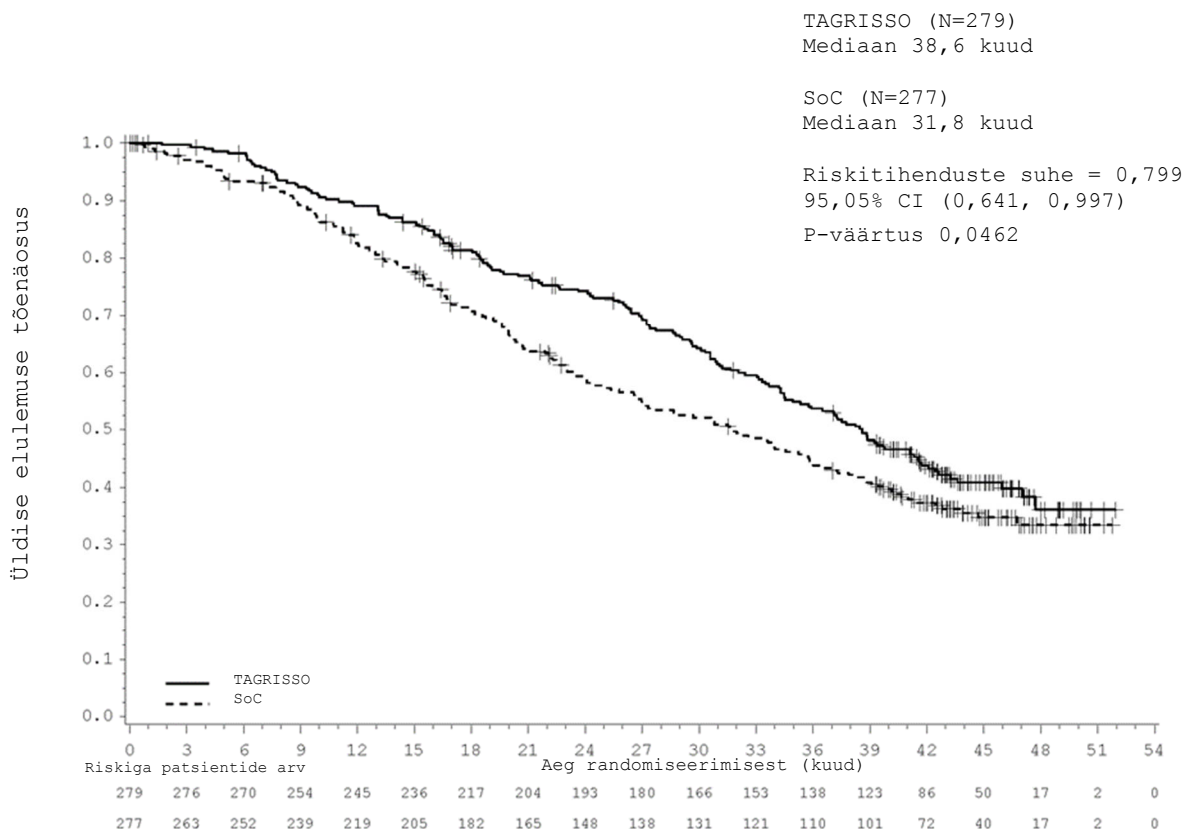
Joonis 3. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad uurija hinnangu alusel FLAURA uuringus



+ Tsenseeritud patsiendid.

Arvud joonise all osas tähistavad riskiga patsientide arvu.

Joonis 4. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver uuringus FLAURA



+ Tsenseeritud patsiendid.

Arvud joonise all osas tähistavad riskiga patsientide arvu.

TAGRISSO kasu PFS-i osas võrreldes EGFRi TKI võrdlusravimiga oli ühesugune kõigis analüüsitud alarühmades, mis olid eelnevalt määratletud, sealhulgas etniline kuuluvus, vanus, sugu, suitsetamise anamnees, KNSi metastaaside staatus uuringuga liitumisel ja EGFRi mutatsiooni tüüp (19. eksoni deletsioon või L858R).

KNSi metastaaside efektiivsuse andmed FLAURA uuringus

FLAURA uuringusse randomiseerimiseks olid sobivad KNSi metastaasidega patsiendid, kes ei vajanud steroidravi ja kelle neuroloogiline seisund oli olnud stabiilne vähemalt kahe nädala vältel pärast definitiivse ravi ja steroidravi lõpetamist. Kokku 556 patsiendist olid algtaasel tehtud ajuskaneeringud kättesaadavad 200 patsiendil. Nimetatud ajuskaneeringute hindamise alusel BICRi poolt saadi KNSi metastaasidega patsientide alarühm, mis koosnes 128/556 (23%) patsiendist ning kelle andmed on kokku võetud tabelis 5. KNSi efektiivsuse hindamine RECISTi v1.1 alusel FLAURA uuringus näitas statistiliselt olulist paranemist KNSi PFSi osas (HR = 0,48, 95% CI 0,26, 0,86; P = 0,014).

Tabel 5. KNSi efektiivsus FLAURA uuringus BICRi alusel KNSi metastaasidega patsientidel, kelle kohta oli olemas algtasemel tehtud ajuskaneering

Efektiivsuse parameeter	TAGRISSO N = 61	EGFRi TKI võrdlusravim (gefitiniib või erlotiniib) N = 67
KNSi progressioonivaba elulemus¹		
Sündmuste arv (%)	18 (30)	30 (45)
Mediaan, kuud (95% CI)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)
HR (95% CI); P-väärtus	0,48 (0,26, 0,86); P = 0,014	
KNSi progressioonita ja 6 kuu möödudes elus (%) (95% CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
KNSi progressioonita ja 12 kuu möödudes elus (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

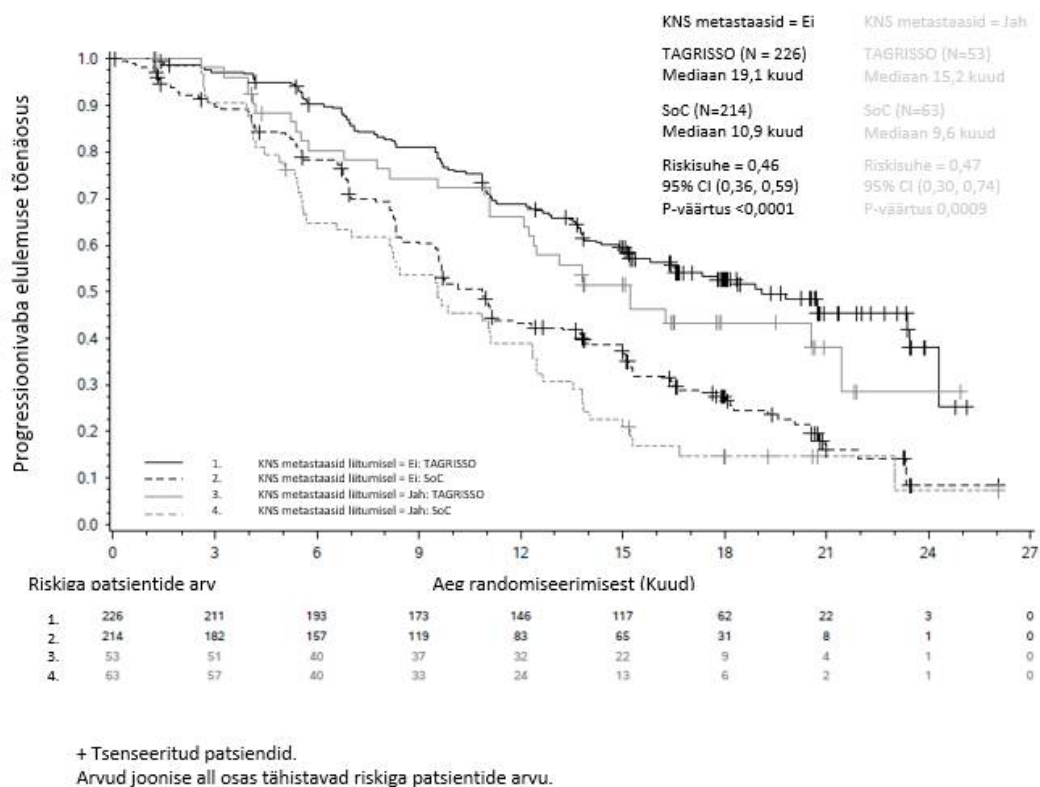
HR = riskitihenduste suhe; CI = usaldusintervall; NC = mittearvutatav

HR < 1 ja šansside suhe > 1 näitab TAGRISSO paremust.

¹ KNSi PFS on määratud RECISTi v1.1 alusel KNSi BICRi poolt (KNSi mõõdetavad ja mittemõõdetavad haiguskolded algtasemel BICRi alusel); TAGRISSO n = 61 ja EGFRi TKI võrdlusravim n = 67; ravivastused on kinnitamata

FLAURA uuringus hinnati PFSi eelnevalt määratletud patsientide alarühmas, mis põhines KNSi metastaaside staatusel (tuvastatud algse KNSi haiguskolde kohaga, meditsiinilise anamneesiga ja/või varasema operatsiooniga ja/või KNSi metastaaside varasema kiiritusraviga) uuringuga liitumisel. Need tulemused on esitatud Joonisel 5. Sõltumata KNS haiguskollete staatusest uuringuga liitumisel täheldati TAGRISSOga ravitud patsientidel efektiivsuse kasu võrreldes EGFRi TKI võrdlusgrupi patsientidega, samuti oli TAGRISSO rühmas vähem uute KNSi haiguskolletega patsiente kui EGFRi TKI võrdlusravimi rühmas (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] vs. EGFRi TKI võrdlusravim, 34/277 [12,3%]). Ilma algtaseme KNSi haiguskolleteta patsientide alarühmas täheldati TAGRISSOga ravitud patsientidel väiksemat arvu uusi KNSi metastaase kui EGFRi TKI võrdlusravimiga ravitud patsientidel (vastavalt 7/226 [3,1%] vs. 15/214 [7,0%]).

Joonis 5. Üldine PFS uurija hinnangu alusel sõltuvalt KNSi metastaaside staatusest uuringuga liitumisel FLAURA uuringus, Kaplan-Meier'i kõver (kogu analüüsitav populatsioon)



Patsientide teatatud tulemused

Patsientide teatatud sümptomite ja tervisega seotud elukvaliteedi (HRQL) tulemused koguti elektrooniliselt, kasutades küsimustikku EORTC QLQ-C30 ja selle kopsuvähi moodulit (EORTC QLQ-LC13). LC13 täideti algul 1 kord nädalas esimese 6 nädala jooksul, seejärel iga 3 nädala järel enne ja pärast progresseerumist. C30 hinnati iga 6 nädala järel enne ja pärast progresseerumist. Algtasemel ei esinenud TAGRISSO ja EGFRi TKI võrdlusravimi (gefütiniib või erlotiniib) rühmade vahel patsientide teatatud sümptomite, füüsilise funktsioneerimise ja HRQLi osas erinevusi. Juhiste järgimine esimese 9 kuu vältel oli üldiselt kõrge ($\geq 70\%$) ja mõlemas rühmas sarnane.

Oluliste kopsuvähi sümptomite analüüs

Andmed, mida koguti algtasemest kuni 9. kuuni, näitasid sarnast paranemist TAGRISSO ja EGFRi TKI võrdlusravi rühmades 5 varem kindlaksmääratud esmase PRO sümptomi (köha, hingeldus, rinnavalu, kurnatus ja isukaotus) osas, kusjuures köha paranemine saavutas üldtunnustatud kliiniliselt olulise paranemise läviväärtuse. Kuni 9. kuuni kliiniliselt olulisi erinevusi (kasutades läviväärtusena erinevust ≥ 10 punkti) patsientide teavitatud sümptomite osas TAGRISSO ja EGFRi TKI võrdlusravimi vahel ei täheldatud.

HRQLi ja füüsilise funktsioneerimise paranemise analüüs

Mõlemas rühmas täheldati sarnast paranemist enamuse funktsioneerimise valdkondade ja üldise tervise seisundi/HRQLi osas, mis näitab, et patsientide üldine tervislik seisund paranes. Kuni 9. kuuni ei täheldatud TAGRISSO ja EGFRi TKI võrdlusravimi vahel funktsioneerimise või HRQLi osas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Eelnevalt ravitud T790M-positiivse NSCLC-ga patsiendid – uuring AURA3

TAGRISSE efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise T790M NSCLCga patsientide ravis, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal EGFR TKIga või pärast seda, näidati randomiseeritud avatud aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud III faasi uuringus (AURA3). Kõigil patsientidel pidi olema EGFR T790M-mutatsioon-positiivne NSCLC, mis oli tuvastatud cobas EGFRi mutatsioonitestiga, mis tehti kesklaboris enne randomiseerimist. T790M-mutatsiooni staatust hinnati samuti, kasutades sõelumisel võetud plasmast ekstraheeritud ctDNA-d. Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli uurija hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS). Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija hinnatud ORR, DoR ja üldine elulemus (OS).

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2 : 1 (TAGRISSO: platinapõhine kombineeritud keemiaravi) saama TAGRISSOt (n=279) või platinapõhist kombineeritud keemiaravi (n=140). Randomiseerimine stratifitseeriti etnilise päritolu alusel (aasia ja mitte-aasia päritolu). TAGRISSO rühma patsiendid said TAGRISSOt 80 mg suu kaudu üks kord päevas kuni talumatuse tekkimiseni ravi suhtes või kuni uurija otsuseni, et patsient ei saa enam kliinilist kasu. Keemiaravi sisaldas pemetekseedi 500 mg/m² koos karboplatiiniga AUC5 või pemetekseedi 500 mg/m² koos tsisplatiiniga 75 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval kuni kuue tsükli jooksul. Patsiendid, kelle haigus ei olnud progresseerunud pärast nelja platinapõhise keemiaravi tsükli, võisid saada säilitusravi pemetekseediga (pemetekseed 500 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval). Keemiaravi rühma osalejatele, kellel esines objektiivne radioloogiline progresseerumine (uurija arvates ja sõltumatu tsentraalse pildinduse ülevaatamisega kinnitatud), anti võimalus alustada ravi TAGRISSOga.

Kogu uuringupopulatsiooni algsed demograafilised ja haiguse omadused olid järgmised: keskmine vanus 62, ≥ 75-aastased (15%), naissoost (64%), valgest rassist (32%), aasia päritolu (65%), mitte kunagi suitsetanud (68%), WHO sooritusvõime 0 või 1 (100%). Viiekümne neljal protsendil (54%) patsientidest olid ekstratorakaalsed vistseraalsed metastaasid, sealhulgas 34%-l KNSi metastaasid (tuvastatud algse KNSi kahjustuse kohaga, meditsiinilise anamneesiga ja/või varasema operatsiooniga ja/või KNSi metastaaside varasema kiiritusraviga) ja 23%-l maksametastaasid. Neljakümne kahel protsendil (42%) patsientidest esines metastaatiline luuhaigus.

AURA3 näitas PFSi statistiliselt olulist paranemist TAGRISSOga ravitud patsientidel võrreldes keemiaraviga. Uuringu AURA3 efektiivsuse tulemused uurija hinnangu alusel on summeeritud tabelis 6 ja PFSi Kaplan-Meieri kõver on toodud joonisel 6. OS-i lõplikul analüüsil ei täheldatud ravirühmade vahel statistiliselt olulist erinevust.

Tabel 6. Uuringu AURA3 efektiivsuse tulemused uurija hinnangul

Efektiivsuse parameeter	TAGRISSE (N=279)	Keemiaravi (pemetekseed/tsis platiin või pemetekseed/ karboplatiin) (N=140)
Progressioonivaba elulemus		
Sündmuste arv (protsent andmetest)	140 (50)	110 (79)
Mediaan, kuud (95% CI)	10,1 (8,3, 12)	4,4 (4,2, 5,6)
HR (95% CI); P-väärtus	0,30 (0,23, 0,41); P < 0,001	
Üldine elulemus (OS)¹		
Surmajuhtude arv (protsent andmetest)	188 (67,4)	93 (66,4)

OSi mediaan, kuud (95% CI)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
HR (95% CI); P-väärtus	0,87 (0,67, 1,13); P = 0, 277	
Objektiivne ravivastuse sagedus²		
Ravivastuste arv, ravivastuse sagedus (95% CI)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Šansside suhe (95% CI); P-väärtus	5,4 (3,5, 8,5); P < 0,001	
Ravivastuse kestus (DoR)²		
Mediaan, kuud (95% CI)	9,7 (8,3, 1,16)	4,1 (3,0, 5,6)

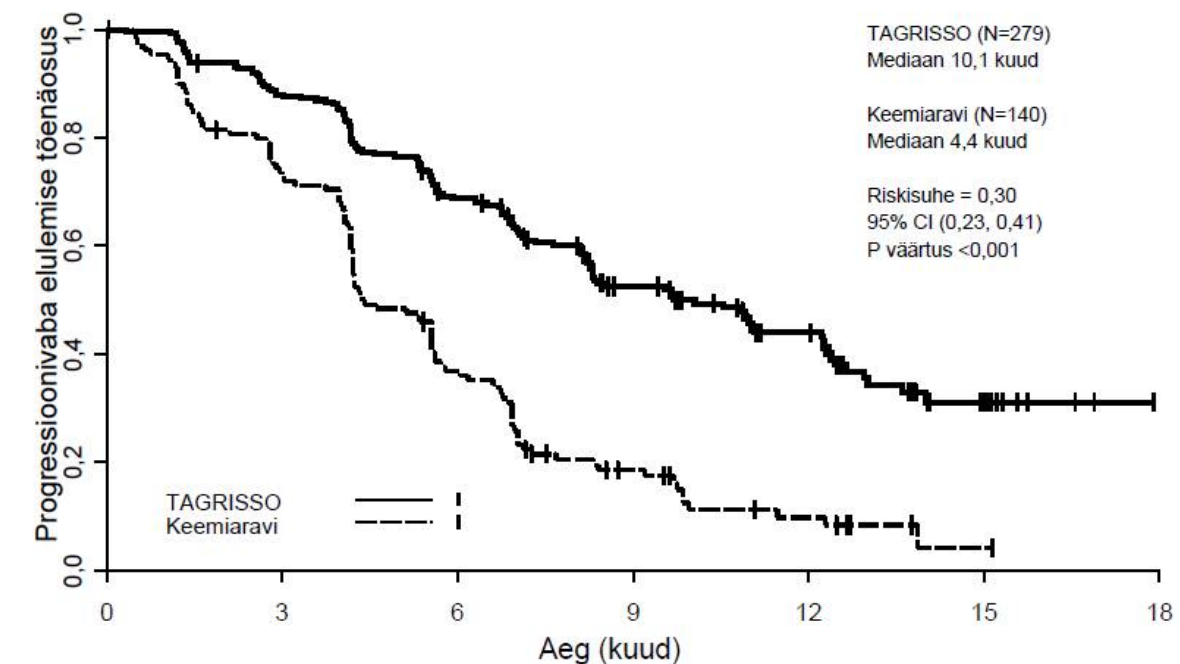
HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusintervall; NC = mittearvutatav; OS = üldine elulemus

Kõik efektiivsuse tulemused põhinevad RECISTi uurija hinnangul

¹OSi lõplik analüüs toimus 67% küpsusega. Riskitiheduste suhte usaldusintervall on kohandatud eelnevate vaheanalüüside järele. OSi analüüsi ei kohandatud ristumise potentsiaalselt segavate mõjude suhtes (99 [71%] keemiaravi rühma patsientidest sai järgnevat ravi osimertiniibiga).

²ORRi ja DoRi tulemused uurija hinnangu kohaselt olid kooskõlas nendega, mida on teatatud pimendatud sõltumatu tsentraalse ülevaatamise (*Blinded Independent Central Review*, BICR) kaudu; ORR oli BICRi hinnangul 64,9% [95% CI: 59,0, 70,5] ravi korral osimertiniibiga ja 34,3% [95% CI: 26,5, 42,8] keemiaravi korral; DoR oli BICRi hinnangul 11,2 kuud (95% CI: 8,3, NC) ravi korral osimertiniibiga ja 3,1 kuud (95% CI: 2,9, 4,3) keemiaravi korral.

Joonis 6. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad uurija hinnatuna uuringus AURA3



Riskiga patsientide arv

TAGRISSO	279	240	162	88	50	13	0
Keemiaravi	140	93	44	17	7	1	0

Kriipsmärgised tähistavad tsenseeritud vaatlusi

PFSi tundlikkusanalüüsi viis läbi pimendatud sõltumatu tsentraalne ülevaataja (BICR) ja see näitas PFSi mediaani 11,0 kuud TAGRISSOga võrreldes 4,2 kuuga keemiaraviga. See analüüs näitas uurija hinnangul täheldatuga kooskõlas olevat ravitoimet (HR 0,28; 95% CI: 0,20, 0,38).

Kliiniliselt asjakohaseid PFSi paranemisi HRidega alla 0,50 TAGRISSOt saavatel patsientidel võrreldes keemiaravi saavate patsientidega täheldati järjepidevalt kõigis analüüsitud eelnevalt määratletud alarühmades, sealhulgas etnilisuse, vanuse, soo, suitsetamisanamneesi ja EGFRi mutatsiooni (ekson 19 deletsioon ja L858R) alusel.

KNSi metastaaside efektiivsuse andmed uuringus AURA3

Uuringusse randomiseerimiseks sobisid patsiendid asümptomaatiliste, stabiilsete ajumetastaasidega, mis ei vajanud ravi steroididega vähemalt 4 nädala jooksul enne uuringuravi algust. Tabelis 7 on summeeritud BICRi hinnang KNSi efektiivsusele RECIST v1.1 kriteeriumide alusel 116/419 (28%) patsiendist koosnevas alarühmas, kellel tuvastati KNSi metastaasid algse ajuskaneeringuga.

Tabel 7. BICRi hinnatud KNSi efektiivsus algsel ajuskaneeringul leitud KNSi metastaasidega patsientidel uuringus AURA3

Efektiivsuse parameeter	TAGRISSO	Keemiaravi (pemetrekseed/tsisplatiin või pemetrekseed/ karboplatiin)
KNSi objektiivse ravivastuse määr¹		
KNSi ravivastuse sagedusprotsent (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Šansside suhe (95% CI); P-väärtus	5,1 (1,4, 21); P = 0,015	
KNSi ravivastuse kestus²		
Mediaan, kuud (95% CI)	8,9 (4,3, NC)	5,7 (NC, NC)
KNSi haiguse kontrolli määr		
KNSi haiguse kontrolli määr	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Šansside suhe (95% CI); P-väärtus	3 (1,2, 7,9); P = 0,021	
KNSi progressioonivaba elulemus³		
Sündmuste arv (protsent andmetest)	N=75 19 (25)	N=41 16 (39)
Mediaan, kuud (95% CI)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2, 9,7)
HR (95% CI); P-väärtus	0,32 (0,15, 0,69); P = 0,004	

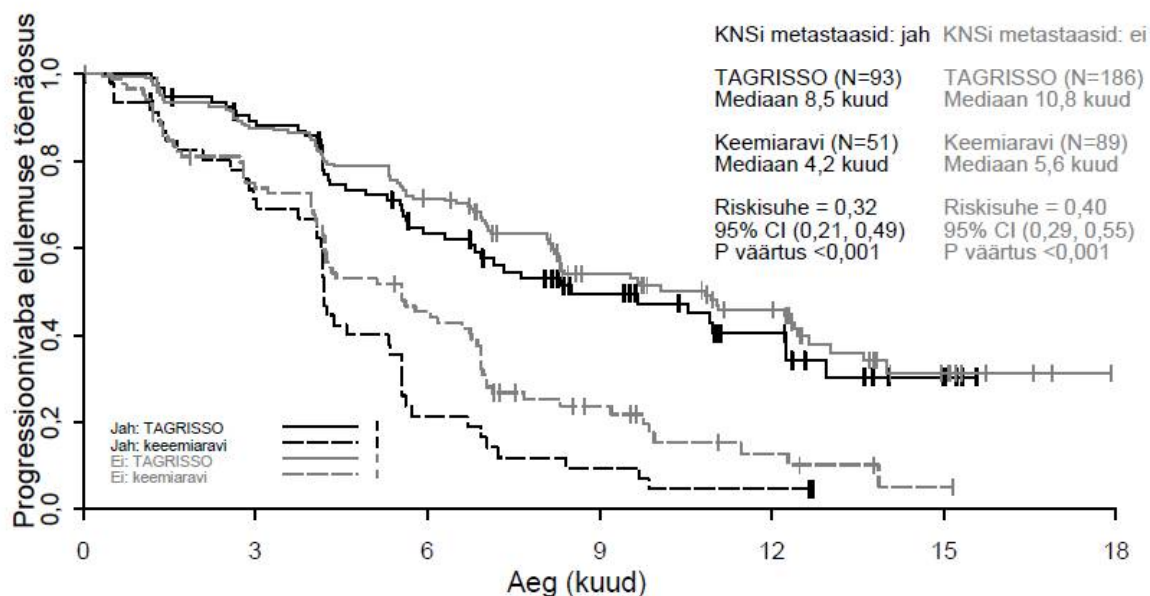
¹ KNSi objektiivse ravivastuse sagedus ja ravivastuse kestus määratud RECIST v1.1 kriteeriumide alusel KNS BICRi poolt hinnatava ravivastusega populatsioonis (KNSi mõõdetavad lesioonid BICRi alusel), n=30 TAGRISSO jaoks ja n=16 keemiaravi jaoks.

² Põhineb ainult ravivastusega patsientidel; DoR määratleti kui aeg alates esimese dokumenteeritud vastuse (täielik vastus või osaline vastus) kuupäevast kuni progresseerumise või surmani; DCR määratleti kui ravivastusega (täielik vastus või osaline vastus) või stabiilse haigusega (≥ 6 nädalat) patsientide osakaal.

³ KNSi progressioonivaba elulemus määratud RECIST v1.1 kriteeriumide alusel KNS BICRi poolt täielikus analüüsikomplekti populatsioonis (KNSi mõõdetavad ja mittemõõdetavad lesioonid BICRi alusel), n=75 TAGRISSO jaoks ja n=41 keemiaravi jaoks.
HR < 1 näitab TAGRISSO paremust

Eelnevalt määratletud PFS määrati uuringus AURA3 alarühmas KNSi metastaaside staatuse alusel uuringu alguses ja see on toodud joonisel 7.

Joonis 7. Üldine PFS uurija hinnangul KNSi metastaaside staatuse alusel uuringu alguses, Kaplan-Meieri graafik (täielik analüüsikomplekt) uuringus AURA3



AURA3 näitas PFSi statistiliselt olulist paranemist TAGRISSOt saanud patsientidel võrreldes keemiaraviga sõltumata KNSi metastaaside staatusest uuringu alguses.

Patsientide teatatud tulemused

Patsientide teatatud sümptomite ja HRQL tulemused koguti elektrooniliselt, kasutades küsimustikku EORTC QLQ-C30 ja selle kopsuvähi moodulit (EORTC QLQ-LC13). LC13 tehti algselt üks kord nädalas esimese 6 nädala jooksul, seejärel iga 3 nädala järel enne ja pärast progresseerumist. C30 hinnati iga 6 nädala järel enne ja pärast progresseerumist.

Oluliste kopsuvähi sümptomite analüüs

TAGRISSO parandas patsientide teatatud kopsuvähi sümptomeid võrreldes keemiaraviga, näidates statistiliselt olulist erinevust keskmises muutuses võrreldes algsega võrreldes keemiaraviga kogu ajaperioodi jooksul randomiseerimisest kuni 6. kuuni viie eelnevalt kindlaksmääratud esmase PRO sümptomi (isukaotus, köha, rinnavalu, düspnoe ja kurnatus) osas, nagu on näidatud tabelis 8.

Tabel 8. Kordumõõtmiste segamudel – olulised kopsuvähi sümptomid – keskmine muutus võrreldes algsega TAGRISSOt saavatel patsientidel võrreldes keemiaraviga

Rühmad	Isukaotus		Köha		Rinnavalu		Düspnoe		Kurnatus	
	TAGRISSO O (279)	Keemiaravi vi (140)	TAGRISSO O (279)	Keemiaravi vi (140)	TAGRISSO O (279)	Keemiaravi vi (140)	TAGRISSO O (279)	Keemiaravi vi (140)	TAGRISSO O (279)	Keemiaravi vi (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97

Kohandatud keskmine	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Hinnanguline erinevus (95% CI)	-8,24 (-12,88, 3,60)		-5,53 (-8,89, -2,17)		-5,36 (-8,20, -2,53)		-7,09 (-9,86, -4,33)		-10,39 (-14,55, -6,23)	
p-väärtus	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

Kohandatud keskmised ja hinnangulised erinevused saadi korduvmõõtmiste segamõjude (MMRM) analüüsi. Mudel sisaldas patsienti, ravi, visiiti, ravi ja visiidi koosmõju, algset sümptomite skoori ja algse sümptomite skoori ning visiitide koosmõju ja kasutas struktureerimata kovariatsioonimaatriksit.

HRQLi ja füüsilise funktsioneerimise paranemise analüüs

TAGRISSOt saanud patsientidel oli oluliselt suurem võimalus saavutada uuringuperioodi jooksul kliiniliselt asjakohane paranemine 10 punkti või enam üldise terviseseisundi ja füüsilise funktsioneerimise osas EORTC-C30 küsimustikus võrreldes keemiaravi saanud patsientidega. Üldise terviseseisundi šansside suhe (*Odds Ratio*, OR): 2,11 (95% CI 1,24, 3,67, p = 0,007); füüsilise funktsioneerimise OR 2,79 (95% CI 1,50, 5,46, p = 0,002).

Eelnevalt ravitud T790M-positiivse NSCLCga patsiendid – uuringud AURAex ja AURA2

Kaks ühe rühmaga avatud kliinilist uuringut, AURAex (II faasi pikenduskohort, (n=201)) ja AURA2 (n=210), viidi läbi EGFR T790M-mutatsioon positiivse kopsuvähiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud ühe või rohkema varasema süsteemse raviga, sealhulgas EGFR TKI. Kõigil patsientidel pidi olema EGFR T790M-mutatsioon positiivne NSCLC, mis oli tuvastatud *cobas*-EGFR-i mutatsioonitestiga, mis tehti keskses laboris enne ravi. T790M-mutatsiooni staatust hinnati samuti retrospektiivselt, kasutades sõelumisel võetud plasmaproovist ekstraheeritud ctDNAd. Kõik patsiendid said TAGRISSOt annuses 80 mg üks kord ööpäevas. Nende kahe uuringu peamiseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli ORR RECIST v1.1 kohaselt hinnatuna pimendatud sõltumatu tsentraalse ülevaatusena (*Blinded Independent Central Review*, BICR). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*Duration of Response*, DoR) ja progressioonivaba elumus (*Progression-Free Survival*, PFS).

Kogu uuringupopulatsiooni (AURAex ja AURA2) uuringueelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 63 aastat, 13% patsientidest olid ≥ 75-aastased, 68% naised, 36% valge rassi esindajad, 60% asiaadid. Kõik patsiendid olid varem saanud vähemalt ühe rea ravi. Kolmkümmend üks protsenti (31%) (n=129) oli saanud varasemat ravi ühe skeemiga (ainult EGFR-TKI ravi), 69% (n=282) oli saanud varasemat ravi kahe või enama skeemiga. Seitsekümmend kaks protsenti (72%) patsientidest ei olnud kunagi suitsetanud, 100%-l patsientidest oli Maailma Terviseorganisatsiooni (MTO) funktsionaalne staatus 0 või 1. Viiekümne üheksal protsendil (59%) patsientidest olid ekstratorakaalsed vistseraalsed metastaasid, sealhulgas 39%-l KNSi metastaasid (tuvastatud algse KNSi kahjustuse kohaga, meditsiinilise anamneesiga ja/või varasema operatsiooniga ja/või KNSi metastaaside varasema kiiritusraviga) ja 29%-l maksametastaasid. Neljakümne seitsmel protsendil (47%) patsientidest esines metastaatiline luuhaigus. Jälgimise kestuse mediaanväärtus oli PFS puhul 12,6 kuud.

Eelnevalt ravitud 411-l EGFR T790M-mutatsioon-positiivsel patsiendil oli pimendatud sõltumatu tsentraalse ülevaataja (BICR) määratud kogu ORR 66% (95% CI: 61, 71). BICRi kinnitatud ravivastusega patsientidel oli DoRi mediaan 12,5 kuud (95% CI: 11,1, NE). BICRi määratud ORR uuringus AURAex oli 62% (95% CI: 55, 68) ja uuringus AURA2 70% (95% CI: 63, 77). PFSi mediaan oli 11,0 kuud (95% CI: 9,6, 12,4).

Objektiivset ravivastuse määra BICRi hinnangul üle 50% täheldati kõigis varem määratletud analüüsitud alarühmades, sealhulgas raviskeemi, rahvuse, vanuse ja piirkonna alusel.

Vastuse suhtes hinnatavas populatsioonis oli 85%-l (223/262) dokumenteeritud ravivastus esimese skaneerimise ajal (6 nädalat); 94%-l (247/262) oli dokumenteeritud ravivastus teise skaneerimise ajal (12 nädalat).

KNSi metastaaside efektiivsuse andmed II faasi uuringutes (AURAex ja AURA2)

BICRi hinnang KNSi efektiivsusele RECIST v1.1 kriteeriumide alusel tehti 50 patsiendist koosnevas alarühmas (411 patsiendist), kellel tuvastati KNSi metastaasid algse ajuskaneeringuga. Täheldati KNSi ORRi 54% (27/50 patsienti; 95% CI: 39,3, 68,2), 12% ravivastustest olid täielikud vastused.

Kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud patsientidel, kel on *de novo* EGFR T790M-mutatsioon positiivne NSCLC.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama TAGRISSOga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta NSCLC korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Osimertiniibi farmakokineetilisi parameetreid on iseloomustatud tervetel isikutel ja NSCLC-ga patsientidel. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel on osimertiniibi näiv plasmakliirens 14,3 l/h, näiv jaotusruumala 918 l ja terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 44 tundi. AUC ja C_{max} suurenesid annusega proportsionaalselt annusevahemikus 20...240 mg. Osimertiniibi manustamine üks kord ööpäevas põhjustab umbes kolmekordse akumulereerumise ja tasakaaluseisundi ekspositsioon saavutatakse 15-päevase annustamisega. Tasakaaluseisundis säilivad tsirkuleerivad plasmakontsentratsioonid 24-tunnise annustamisintervalli korral tüüpiliselt 1,6-kordses vahemikus.

Imendumine

Pärast suukaudset TAGRISSO manustamist saavutati osimertiniibi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid T_{max} mediaaniga (minimaalne-maksimaalne) 6 (3...24) tundi, mõnedel patsientidel täheldati esimese 24 tunni jooksul mitut maksimaalset väärtust. TAGRISSO absoluutne biosaadavus on 70% (90% CI 67, 73). Kliinilise farmakokineetilise uuringu alusel ei mõjuta 80 mg saanud patsientidel toit osimertiniibi biosaadavust kliiniliselt olulisel määral. (AUC suurenemine 6% (90% CI -5, 19) ja C_{max} vähenemine 7% (90% CI -19, 6)). Kui tervetele vabatahtlikele, kelle mao pH väärtus oli omeprasooli manustamise tõttu 5 päeva jooksul suurenenud, manustati 80 mg tabletti, ei mõjutanud see osimertiniibi ekspositsiooni (AUC ja C_{max} suurenemine vastavalt 7% ja 2% võrra) 90% CI-ga ekspositsiooni määra jaoks vahemikus 80...125%.

Jaotumine

Populatsiooni hinnanguline osimertiniibi keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis (V_{ss}/F) oli 918 l, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedesse. *In vitro*, osimertiniibi seondumisaste plasmavalkudega on 94,7% (5,3% vaba). Samuti on näidatud, et osimertiniib seondub kovalentselt roti ja inimese plasmavalkudega, inimese seerumi albumiiniga ning roti ja inimese hepatotsüütidega.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud viitavad, et osimertiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 ja CYP3A5 poolt. Praegu teadaolevate andmete põhjal ei saa siiski täielikult välistada alternatiivseid metaboolseid radasid. *In vitro* uuringute alusel on prekliiniliste liikide ja inimeste plasmas pärast osimertiniibi suukaudset annustamist tuvastatud kaks farmakoloogiliselt aktiivset metaboliiti (AZ7550 ja AZ5104); AZ7550 näitas sarnast farmakoloogilist profiili TAGRISSOga, samas kui AZ5104 näitas suuremat tugevust nii mutantse kui ka metsikut tüüpi EGFR-i suhtes. Mõlemad metaboliidid ilmusid pärast patsientidele TAGRISSO manustamist plasmasse aeglaselt, T_{max} -i mediaan (minimaalne-maksimaalne) oli vastavalt 24 (4...72) ja 24 (6...72) tundi. Inimplasmas vastutas osimertiniib 0,8% eest kogu radioaktiivsusest (kusjuures kaks metaboliiti vastavalt 0,08% ja 0,07%), samas kui enamik radioaktiivsusest oli kovalentselt seotud plasmavalkudega. AZ5104 ja AZ7550 ekspositsiooni

geomeetiline keskmine AUC alusel oli tasakaaluseisundis mõlemal ligikaudu 10% osimertiniibi ekspositsioonist.

Osimertiniibi peamine metaboolne rada oli oksüdeerimine ja dealküülimine. Inimeste ühendatud uriini- ja väljaheiteproovides leiti vähemalt 12 komponenti, kusjuures 5 komponenti moodustasid > 1% annusest, millest muutumatu osimertiniib, AZ5104 ja AZ7550 moodustasid ligikaudu 1,9, 6,6 ning 2,7% annusest, samas kui tsüsteinüüladukt (M21) ja tundmatu metaboliit (M25) moodustasid vastavalt 1,5% ning 1,9% annusest.

In vitro uuringute alusel on osimertiniib CYP 3A4/5, kuid mitte CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1, konkureeriv inhibiitor kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. *In vitro* uuringute alusel ei ole osimertiniib UGT1A1 ja UGT2B7 inhibiitor maksas kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. Intestinaalne UGT1A1 inhibeerimine on võimalik, kuid selle kliiniline mõju ei ole teada.

Eritumine

Pärast 20 mg üksikannuse suukaudset manustamist leiti 84 proovi võtmise päeva jooksul väljaheitest 67,8% annusest (1,2% lähteühendina), samas kui uriinist leiti 14,2% manustatud annusest (0,8% lähteühendina). Muutumatu osimertiniib moodustas umbes 2% eritatud annusest, sealjuures 0,8% uriinis ja 1,2% väljaheites.

Mõju transportvalkudele

In vitro uuringud on näidanud, et osimertiniib ei ole OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. *In vitro* ei inhibeeri osimertiniib OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 ega MATE2K kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

In vitro uuringute alusel on osimertiniib P-gp ja BCRP substraat, kuid tõenäoliselt ei põhjusta kliinilistes annustes kliiniliselt olulisi koostoimeid. *In vitro* andmete alusel on osimertiniib BCRP ja P-gp inhibiitor (vt lõik 4.5.)

Patsientide erirühmad

Populatsioonipõhistes farmakokineetika analüüsides (n = 1367) ei tuvastatud kliiniliselt olulisi seoseid prognoositav tasakaalustaadiumi ekspositsiooni (AUC_{ss}) ega patsiendi vanuse (vahemik 25...91 aastat), soo (65% naissoost), etnilisuse (sealhulgas valge, aasia rass, jaapanlased, hiinlased ja mitte-aasia-mitte-valge rassi patsiendid), raviliini ja suitsetamise staatuse (n = 34 praegust suitsetajat, n = 419 endist suitsetajat) vahel. Populatsiooni farmakokineetika analüüs viitas, et kehamass oli oluline ühismuutuja osimertiniibi prognoositava AUC_{ss}-i vähem kui 20% muutusega kehamassi vahemikus vastavalt 88 kg kuni 43 kg (95% kuni 5% kvantiilid) võrreldes kehamassi mediaani 61 kg AUC_{ss}-ga. Arvestades kehamassi äärmusi <43 kg-st kuni >88 kg-ni, olid AZ5104 metaboliidi väärtused vastavalt 11,8...9,6% ja AZ7550 väärtused vastavalt 12,8...8,1%. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel tuvastati olulise ühismuutujana seerumi albumiini osimertiniibi prognoositava AUC_{ss} <30% muutusega albumiini vahemikus vastavalt 29...46 g/l (95% kuni 5% kvantiilid) võrreldes algse albumiini mediaani 39 g/l AUC_{ss}-ga. Neid ekspositsiooni muutusi kehamassi erinevuste või algse albumiini tõttu ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Maksakahjustus

Osimertiniib eritub peamiselt maksa kaudu. Kliinilises uuringus ei esinenud erinevat tüüpi kaugelearenenud soliidtuumoritega ja kerge maksakahjustusega (Child Pugh' klass A, keskmine skoor = 5,3, n = 7) või mõõduka maksakahjustusega (Child Pugh' klass B, keskmine skoor = 8,2, n = 5) patsientidel plasmakontsentratsiooni suurenemist võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (n = 10), kui neile manustati üks 80 mg annus TAGRISSOt. Osimertiniibi geomeetiline keskmine suhte (90% CI) AUC ja C_{max} olid kerge maksakahjustusega patsientidel 63,3% (47,3; 84,5) ning 51,4% (36,6; 72,3) ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel 68,4% (49,6; 94,2) ning 60,7%

(41,6; 88,6); metaboliidi AZ5104 AUC ja C_{max} olid kerge maksakahjustusega patsientidel 66,5% (43,4; 101,9) ning 66,3% (45,3; 96,9) ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel 50,9% (31,7; 81,6) ning 44,0% (28,9; 67,1) võrreldes plasmakonsentratsiooniga normaalse maksafunktsiooniga patsientidel. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel puudus seos maksatalitluse markerite (ALAT, ASAT, bilirubiin) ja osimertiniibi ekspositsiooni vahel. Maksakahjustuse marker seerumi albumiini näitas mõju osimertiniibi farmakokineetikale. Läbiviidud kliinilistest uuringutest välistati patsiendid, kellel ASAT või ALAT olid $> 2,5$ x normi ülemise piiri (ULN) või taustaks oleva pahaloomulise haiguse tõttu oli see $> 5,0$ x ULN või kui üldbilirubiin oli $> 1,5$ x ULN. 134 kerge maksakahjustusega, 8 mõõduka maksakahjustusega ja 1216 normaalse maksafunktsiooniga patsiendi farmakokineetilise analüüsi põhjal olid osimertiniibi ekspositsioonid sarnased. Andmed raske maksapuudulikkusega patsientide kohta ei ole saadaval (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Kliinilises uuringus näitas raske neerukahjustusega (CLcr 15 kuni alla 30 ml/min; n=7) patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (CLcr suurem või võrdne kui 90 ml/min; n=8) patsientidega pärast ühekordset 80 mg TAGRISSO suukaudset manustamist 1,8 kordset AUC (90% CI; 0,94, 3,64) suurenemist ja 1,19 kordset C_{max} (90% CI: 0,69, 2,07) suurenemist. Lisaks populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel, milles osales 593 kerge neerukahjustusega (CLcr 60 kuni alla 90 ml/min) patsienti, 254 mõõduka neerukahjustusega (CLcr 30 kuni alla 60 ml/min) patsienti, 5 raske neerukahjustusega (CLcr 15 kuni alla 30 ml/min) patsienti ja 502 normaalse neerufunktsiooniga (suurem või võrdne kui 90 ml/min) patsienti, oli osimertiniibi ekspositsioon sarnane. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle CLcr oli väiksem või võrdne kui 10 ml/min.

Ajumetastaasidega patsiendid

PET-kujutistel pärast [^{11}C]osimertiniibi mikrodooside manustamist ajumetastaasidega EGFR mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidele (n=4) ja tervetele vabatahtlikele (n=7) oli näha, et ravimi kontsentratsiooni aju/plasma suhe (K_p) oli sarnane ja et [^{11}C] osimertiniib läbis kiiresti hematoentsefaalse barjääri ning jaotus homogeenselt kõikides ajupiirkondades nii patsientidel kui ka tervetel vabatahtlikel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldatud peamiste leidude hulka kuulusid sarvkesta (millega kaasnes oftalmoloogilisel läbivaatusel sarvkesta poolläbipaistmatus ja tuhmumine koertel), seedetrakti (sealhulgas keele), naha ning isas- ja emasloomade reproduktiivorganite atroofilised, põletikulised ja/või degeneratiivsed muutused koos teiseste muutustega põrnas. Need leiud esinesid plasmakontsentratsioonidel, mis olid väiksemad, kui täheldati 80 mg raviannust saavate patsientide puhul. Leiud, mis esinesid pärast kuuajalist annustamist, olid 1 kuu jooksul pärast annustamise katkestamist suures osas pöörduvad, v.a mõnede sarvkesta muutuste osaline paranemine.

Silmaläätse kiudude degeneratsioon leiti 104-nädalases kartsinogeensusuuringus rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 0,2 korda suuremad inimestel soovitatava kliinilise annuse 80 mg üks kord ööpäevas manustamisel saavutatavast AUC-st. Läätsede hägusust märgati esmakordselt alates uuringu 52. nädalast ning selle esinemissagedus ja raskus suurenesid järk-järgult annustamise kestuse pikenedes. Selle leiu kliinilist tähtsust ei saa välistada.

Osimertiniib läbib maksa (intravenoosne annustamine), roti ja hiire (suukaudne manustamine) intakse hematoentsefaalse barjääri.

Mittekliinilised andmed osutavad, et osimertiniib ja selle metaboliit (AZ5104) inhibeerivad h-ERG kanali ja välistada ei saa QTc intervalli pikendavat toimet.

Osimertiniib ei põhjustanud geneetilisi kahjustusi *in vitro* ega *in vivo* analüüsid. Osimertiniibi suukaudsel manustamisel Tg rasH2 transgeensetele hiirtele 26 nädala jooksul ei täheldatud kartsinogeenseid omadusi.

Proliferatiivsete vaskulaarsete muutuste (angiomatoosne hüperplaasia ja hemangiroom) esinemissageduse suurenemist mesenteriaalsetes lümfisõlmedes täheldati 104-nädalases kartsinogeensusuuringus rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 0,2 korda suuremad soovitatava kliinilise annuse 80 mg üks kord ööpäevas manustamisel saavutatavast AUC-st ja see ei oma tõenäoliselt tähtsust inimeste puhul.

Reproduktsoonitoksilisus

≥ 1 kuu jooksul osimertiniibile eksponeeritud rottide ja koerte munandites esinesid degeneratiivsed muutused ning rottidel esines pärast 3-kuulist osimertiniibi ekspositsiooni isasloomade fertiilsuse vähenemine. Neid leide täheldati kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide juures. Pärast kuuajalist manustamist täheldatud patoloogilised leiud munandites olid rottidel pöörduvad, siiski ei saa lõplikult väita nende kahjustuste pöörduvust koertel.

Loomkatsete põhjal võib osimertiniibravi kahjustada emaslooma viljakust. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati ≥ 1 kuu jooksul kliiniliselt olulistes plasmakontsentratsioonides osimertiniibile eksponeeritud rottidel jooksuaja puudumist, kollakeha taandarengut munasarjades ja emaka ning tupe epiteeli õhenemist. Pärast kuuajalist annustamist täheldatud leiud munasarjades olid pöörduvad. Osimertiniibi manustamine annuses 20 mg/kg/ööpäev (ligikaudselt võrdne soovitusliku ööpäevase kliinilise annusega 80 mg) emaste rottide fertiilsusuuringus ei avaldanud mõju jooksuaja tsüklilisusele ega tiinestunud loomade arvule, kuid põhjustas varaseid lootesurmasid. Pärast kuuajalist ravivaba perioodi esines tõendeid nende leidude pöörduvuse kohta.

Modifitseeritud embrüofetaalse arengu uuringus rottidel põhjustas enne embrüo implanteerumist tiinetele rottidele manustatud osimertiniib embrüote suremust. Need toimed esinesid emasloomale talutavas annuses 20 mg/kg, mille korral plasmakontsentratsioon oli võrdne inimese plasmakontsentratsiooniga soovitatava annuse 80 mg ööpäevas korral (kogu AUC alusel). Organogeneesi ajal põhjustas ekspositsioon annustele 20 mg/kg ja enam loote vähenenud massi, kuid kõrvaltoimed loote välisele või vistseraalsele morfoloogiale puudusid. Kui osimertiniibi manustati tiinetele rottidele kogu gestatsiooniaja jooksul ja seejärel varase laktatsiooni ajal, esines poegadel märkimisväärne osimertiniibi ja selle metaboliitide ekspositsioon pluss poegade elumuse vähenemine ja poegade halb kasv (annuste 20 mg/kg ja enam juures).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool
Mikrokristalliline tselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Perforeeritud Al/Al üheannuselised blistrid. Karbid sisaldavad 30x1 tabletti (3 blistrit).

Perforeeritud Al/Al üheannuselised blistrid. Karbid sisaldavad 28x1 tabletti (4 blistrit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/16/1086/003 40 mg 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/16/1086/004 80 mg 28 õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. veebruar 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA.

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: hindamaks TAGRISSO täiendavat efektiivsust monoterapiana adjuvantraviks pärast kasvaja täielikku resektsiooni IB...IIIA raskusastmega mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientidel, kelle kasvajatel on epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) 19.eksoni deletsioonid või 21.eksoni asendusmutatsioonid (L858R), tuleb müügiloa hoidjal esitada ADAURA uuringu lõpptulemused.	2024. aasta II kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAGRISSO 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
osimertiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 40 mg osimertiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tagrisso 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAGRISSE 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
osimertiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 80 mg osimertiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tagrisso 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (PERFOREERITUD)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAGRISSO 40 mg tabletid
osimertiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (PERFOREERITUD)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TAGRISSO 80 mg tabletid
osimertiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

TAGRISSO 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid TAGRISSO 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid osimertiniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on TAGRISSO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TAGRISSO kasutamist
3. Kuidas TAGRISSOt kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TAGRISSOt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on TAGRISSO ja milleks seda kasutatakse

TAGRISSO sisaldab toimeainet osimertiniibi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteiini kinaasi inhibiitoriteks ja mida kasutatakse vähi raviks. TAGRISSOt kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel esineb kopsuvähi tüüp, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks. Kui vastav test on näidanud, et teie kasvajas on teatud muutused (mutatsioonid) geenis, mida nimetatakse „EGFR“ (epidermaalse kasvufaktori retseptor), siis on tõenäoline, et teie kasvaja reageerib ravile TAGRISSOga. TAGRISSO võidakse teile määrata:

- operatsioonijärgse (adjuvantse) ravina, pärast vähi täielikku eemaldamist või
- esimese ravimina, mida te oma teistesse kehaosadesse levinud vähi raviks saate; või
- ka teatud juhtudel, kui te olete oma vähi raviks juba saanud teisi proteiini kinaasi inhibiitoreid.

Kuidas TAGRISSO toimib

TAGRISSO toimib sel teel, et blokeerib EGFRi ja võib seeläbi aidata aeglustada teie kopsuvähi kasvamist või peatada selle. See võib aidata ka vähendada kasvaja suurust ja ennetada kasvaja tagasitulemist pärast kirurgilist eemaldamist.

- Kui te saate TAGRISSOt pärast kasvaja täielikku eemaldamist, siis tähendab see seda, et teie kasvajal on EGFR-geenis teatud defektid, mida nimetatakse „19. eksoni deletsioonideks“ või 21. eksoni asendusteks“.
- Kui TAGRISSO on esimene proteiini kinaasi inhibiitor, mida te saate, siis tähendab see seda, et teie kasvajal on EGFR-geenis teatud defektid, mida nimetatakse „19. eksoni deletsioonideks“ või „21. eksoni asendusteks“.
- Kui teie kasvaja on progresseerunud ajal, mil te saate teist proteiini kinaasi inhibiitorit, siis tähendab see seda, et teie kasvajal on EGFR-geenis defekt, mida nimetatakse „T790M“. Selle defekti tõttu ei pruugi teised proteiini kinaasi inhibiitorid enam toimida.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas see ravim toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne TAGRISSO kasutamist

TAGRISSO ei tohi võtta:

- kui olete osimertiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te kasutate naistepuna (*Hypericum perforatum*).

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne TAGRISSO võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne TAGRISSO võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on esinenud põletikku kopsudes (seisund, mida nimetatakse interstitsiaalseks kopsuhaiguseks);
- kui teil on kunagi olnud südameprobleeme – teie arst võib soovida teid hoolikalt jälgida;
- kui teil on esinenud silmaprobleeme.

Kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ravimi võtmise ajal pöörduge kohe oma arsti poole, kui

- teil tekib äkki hingamisraskus koos kõha või palavikuga;
- teil tekib naha raskekujuline koorumine.
- teil tekib kiire või ebaregulaarne südamelöögi sagedus, pearinglus, peapööritus, ebamugavustunne rinnus, õhupuudus või minestamine.
- teil tekib silmade vesisus, valgustundlikkus, silmade valu, silmade punetus või nägemishäired. Vt lisateavet lõik 4, „Rasked kõrvaltoimed”.
- teil ilmnevad püsiv palavik, kergemini tekkivad verevalumid või veritsused, süvenev väsimus, kahvatu nahk ja infektsioonid. Lisateabe saamiseks vt „Rasked kõrvaltoimed“ lõigus 4.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel ei ole TAGRISSO uuritud. Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele või noorukitele.

Muud ravimid ja TAGRISSO

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka taimseid ravimeid ja käsimüügiravimeid. Seda seetõttu, et TAGRISSO võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada TAGRISSO toimet.

Teatage oma arstile enne TAGRISSO võtmist, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest.

Järgnevad ravimid võivad nõrgendada TAGRISSO toimet:

- fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal – kasutatakse krampide või hoogude korral;
- rifabutiin või rifampitsiin – kasutatakse tuberkuloosi (TB) raviks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni korral.

TAGRISSO võib mõjutada järgmiste ravimite toimet ja/või tugevdada nende ravimite kõrvaltoimeid:

- rosuvastatiin – kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks;
- suukaudsed hormonaalsed kontratseptiivid – kasutatakse raseduse vältimiseks;
- bosentaan – kasutatakse kõrge vererõhu korral kopsudes;

- efavirenz ja etraviriin – kasutatakse HIV-nakkuse/AIDS-i raviks;
- modafiniil – kasutatakse unehäirete raviks.
- dabigatraan–kasutatakse verehüüvete vältimiseks.
- digoksiin–kasutatakse ebakorrapärase südamerütmi või muude südameprobleemide korral.
- aliskireen–kasutatakse kõrge vererõhu korral.

Teatage oma arstile enne TAGRISSO võtmist, kui te võtate mõnda ülaltoodud ravimitest. Teie arst arutab teiega sobivaid ravivõimalusi.

Rasedus – teave naistele

- Kui te olete rase, arvate, et võite olla rase või plaanite rasestuda, konsulteerige enne selle ravimi võtmist oma arstiga. Kui te rasestute ravi ajal, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst otsustab, kas saate TAGRISSO võtmist jätkata.
- Te ei tohi selle ravimi võtmise ajal rasestuda. Kui te olete võimeline rasestuma, peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Vt allpool „Kontratseptsioon – teave naistele ja meestele”.
- Kui te plaanite rasestuda pärast selle ravimi viimase annuse võtmist, küsige oma arstilt nõu. Osa ravimist võib jääda teie organismi (vt nõuannet kontratseptsiooni kohta allpool).

Rasedus – teave meestele

- Kui teie partner rasestub sel ajal, kui te võtate seda ravimit, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kontratseptsioon – teave naistele ja meestele

Te peate ravi ajal kasutama efektiivset kontratseptsiooni.

- TAGRISSO võib häirida suukaudsete rasestumisvastaste vahendite toimet. Arutage oma arstiga kõige sobivamaid kontratseptsioonimeetodeid.
- TAGRISSO võib erituda spermasse. Seetõttu on oluline, et ka mehed kasutaksid efektiivset kontratseptsiooni.

Pärast ravi lõppu TAGRISSOga:

- **peavad naised** jätkama kontratseptsiooni kasutamist 2 kuu jooksul;
- **peavad mehed** jätkama kontratseptsiooni kasutamist 4 kuu jooksul.

Imetamine

Ärge imetage selle ravimi võtmise ajal last. Ei ole teada, kas esineb risk lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

TAGRISSO ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

TAGRISSO sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas TAGRISSOt kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

- Soovitatav annus on üks 80 mg tablett ööpäevas.
- Vajadusel võib teie arst annust vähendada ühe 40 mg tabletini ööpäevas.

Kuidas ravimit võtta

- TAGRISSOt võetakse suu kaudu. Neelake tablett alla tervelt, koos veega. Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.

- Võtke TAGRISSOt iga päev samal ajal.
- Võite seda ravimit võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on raskusi tableti allaneelamisega, võite selle veega segada.

- Asetage tablett klaasi sisse.
- Lisage 50 ml (umbes kaks kolmandikku veeklaasist) gaseerimata vett. Ärge kasutage muid vedelikke.
- Segage vett, kuni tablett on lagunenuv väga väikesteks tükkideks. Tablett ei lahustu täielikult.
- Jooge vedelik kohe ära.
- Veendumaks, et olete võtnud ära kogu ravimi, loputage klaasi põhjalikult veel 50 ml veega ja jooge see ära.

Kui te võtate TAGRISSOt rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate rohkem ravimit, kui on teie tavaline annus, võtke kohe ühendust oma arsti või lähima haiglaga.

Kui te unustate TAGRISSOt võtta

Kui unustasite annuse võtmata, võtke see kohe, kui see teile meenub. Siiski, kui järgmise annuse võtmise ajani on vähem kui 12 tundi, jätke vahelejäanud annus võtmata. Võtke oma järgmine tavaline annus plaanitud ajal.

Kui te lõpetate TAGRISSO võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist oma arstiga nõu pidamata. On tähtis, et võtaksite ravimit iga päev nii kaua, kui teie arst on määranud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasked kõrvaltoimed

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate ükskõik millist järgnevat rasket kõrvaltoimet (vt lisateavet lõik 2):

- Äkiline hingamisraskus koos kõha või palavikuga – võib olla kopsude põletikunäht (seisund, mida nimetatakse interstitsiaalseks kopsuhaiguseks). Enamikul juhtudest on see ravitav, aga mõned juhud on lõppenud surmaga. Kui teil tekib see kõrvaltoime, võib teie arst soovida ravi TAGRISSOga lõpetada. See kõrvaltoime on sage: see võib esineda kuni 1 inimesel 10-st;
- Stevensi-Johnsoni sündroom, mis võib avalduda punakate ümmarguste nahalaikudena kehatüvel, laikude keskosas on sageli villid; naha koorumisena; suu, kurgu, nina, suguelundite ja silmade limaskestast haavanditena, ja millele võib eelneeda palavik ja gripitaolised sümptomid. See kõrvaltoime esineb harva: võib mõjutada 1 inimest 1000-st.
- Südame elektrilise aktiivsuse muutused (QTc-intervalli pikenemine) nagu kiired või ebaregulaarsed südamelöögid, peapööritus, ebamugavustunne rinnus, õhupuudus ja minestamine. See kõrvaltoime esineb aeg-ajalt: võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st.
- Teie silmad muutuvad vesiseks ja valgusele tundlikuks, tekivad silmade valu, punetus või nägemishäired. See kõrvaltoime esineb aeg-ajalt: võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st.
- Verehäire, mida nimetatakse aplastiliseks aneemiaks ja mille korral lõpeb uute vererakkude tootmine luuüdis – sellele viitavateks nähtudeks võivad olla püsiv palavik, kergemini tekkivad verevalumid või veritsused, süvenev väsimus ja vähenenud vastupanuvõime infektsioonidele. See kõrvaltoime on harv: võib tekkida kuni ühel inimesel 1000-st.
- Seisund, mille puhul süda ei pumpa ühe löögiga organismi piisavalt verd, mis võib viia hingelduse, väsimuse ja pahklude piirkonna turse tekkeni (need nähud viitavad südamepuudulikkusele või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemisele).

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate ükskõik millist ülalmainitud rasket kõrvaltoimet.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Kõhulahtisus – võib ravi ajal tekkida ja kaduda. Rääkige oma arstile, kui kõhulahtisus ei kao või süveneb.
- Küüne- ja nahaprobleemid – nähtude hulka võivad kuuluda valu, sügelus, kuiv nahk, lööve, punetus küünte ümber. See esineb tõenäolisemalt päikesega kokkupuutuvates piirkondades. Niisutavate vahendite regulaarne kasutamine nahal ja küüntel võib sümptomeid leevendada. Rääkige oma arstile, kui teie naha- või küüneprobleemid süvenevad.
- Stomatiit – suu limaskesta põletik või suus moodustuvad haavandid.
- Söögiisu kaotus.
- Valgete vereliblede (leukotsüüdid, lümfotsüüdid või neutrofiilid) arvu vähenemine.
- Vereliistakute arvu vähenemine veres.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Ninaverejooks.
- Juuste väljalangemine (alopeetsia).
- Nõgestõbi (urtikaaria) – sügelevad, kõrgenenud laigud nahal, mis võivad olla roosad või punased ning ümmarguse kujuga. Rääkige oma arstile, kui märkate seda kõrvaltoimet.
- Käte-jalgade nahareaktsioon – see võib põhjustada punetust, turset, kipitust või põletustunnet koos naha lõhenemisega peopesadel ja/või jalataldadel.
- Kreatiniini (teie keha poolt toodetav ja neerude kaudu eemaldatav) sisalduse suurenemine veres.
- Kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes, mis on seotud vere kreatiinfosfokinaasiga (lihaste kahjustuse korral verre vabanev ensüüm).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Nahakahjustused, mis on nahareaktsioonid, mis näevad välja nagu rõngad (viitavad multiformsele erütemile).
- Naha veresoonte põletik. See võib tekitada nahale verevalumid või punetuse, mille värv ei kao sellele peale vajutades.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Lihasepõletik, mis võib põhjustada lihasevalu või -nõrkust.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas TAGRISSOt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendil kahjustusi või see on avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TAGRISSO sisaldab

- Toimeaine on osimertiniib (mesilaadina). Üks 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg osimertiniibi. Üks 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg osimertiniibi.
- Teised koostisosad on mannitool, mikrokristalliline tselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, naatriumstearüülfumaraat, polüvinüülalkohol, titaandioksiid, makrogool 3350, talk, kollane raudoksiid, punane raudoksiid, must raudoksiid (vt lõik 2 „TAGRISSO sisaldab naatriumi“).

Kuidas TAGRISSO välja näeb ja pakendi sisu

TAGRISSO 40 mg tabletid tarnitakse beežide õhukese polümeerikattega ümmarguste ja kaksikkumerate tablettidena, mille ühel küljel on pimetrükk “AZ” ja “40” ning teine pool on sile.

TAGRISSO 80 mg tabletid tarnitakse beežide õhukese polümeerikattega ovaalsete ja kaksikkumerate tablettidena, mille ühel küljel on pimetrükk “AZ” ja “80” ning teine pool on sile.

TAGRISSO tarnitakse 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavate blistritena, mis on pakitud karpidesse ja sisaldavad 3 blistrit, igas 10 tabletti.

TAGRISSO tarnitakse 28x1 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavate blistritena, mis on pakitud karpidesse ja sisaldavad 4 blistrit, igas 7 tabletti.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +49 40 80 90 34100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.