

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

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

Ravim sisaldab 0,3 mg naatriumit 40 mg tabletis ja 0,6 mg naatriumit 80 mg tabletis.

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

TAGRISSO monoterapia on näidustatud:

- lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad epidermaalse kasvufaktori retseptorit (EGFR) aktiveerivad mutatsioonid.
- lokaalselt levinud või metastaatilise EGFR T790M-mutatsioon-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi TAGRISSOga peab alustama vähiravile spetsialiseerunud arst.

Kaaludes TAGRISSO kasutamist tuleb valideeritud analüüsimeetodil määrata kasvaja- või plasma EGFR mutatsioonide esinemine (vt lõik 4.4).

Annustamine

Soovitav annus on 80 mg osimertiniibi üks kord päevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

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

TAGRISSOt 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 päevas.

Annuse vähendamise juhised kõrvaltoimete toksilisuse korral on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitavad TAGRISSO annuse kohandamised

Sihtelund	Kõrvaltoime^a	Annuse muutmine
<i>Pulmonaalne</i>	ILD/pneumoniit	Katkestage ravi TAGRISSOga (vt lõik 4.4)
<i>Kardiaalne</i>	QTc intervall pikem kui 500 msek vähemalt kahel eraldi EKG-l.	Katkestage ravi TAGRISSOga, 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>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 tühtsete terminoloogiliste kriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) versiooni 4.0 kohaselt. EKGd: elektrokardiogrammid; QTc: südame löögisagedusega korrigeeritud QT-intervall

Patsientide erirühmad

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

Maksapuudulikkus

Kliiniliste uuringute põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik kerge maksapuudulikkusega (Child Pugh' klass A) või mõõduka maksapuudulikkusega (Child Pugh' klass B) patsientidel. Samamoodi ei ole populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal soovitatav annuse kohandamine kerge maksapuudulikkusega patsientidel (üldbilirubiin \leq normi ülemist piiri (ULN) ja aspartaaminotransferaas (ASAT) $>$ ULN või üldbilirubiin $>$ 1,0...1,5 \times ULN ja ükskõik milline

ASAT väärtus) või mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel (üldbilirubiin $1,5 \dots 3 \times \text{ULN}$ ja ükskõik milline ASAT väärtus). Selle ravimpreparaadi ohutus ja efektiivsus raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole tõestatud. Kuni lisaandmed puuduvad, ei ole kasutamine raske maksapuudulikkusega patsientidel soovitatav (vt lõik 5.2).

Neerupuudulikkus

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

Lapsed

TAGRISO 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 abiainete suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

EGFR mutatsiooni staatuse hindamine

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

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

Koe- või plasmapõhise analüüsiga määratud EGFRi mutatsiooni positiivne staatus näitab sobivust raviks TAGRISSOga. Siiski, kui kasutatakse plasmapõhist ctDNA analüüsi ja tulemus on negatiivne, soovatakse võimaluse korral järelkontrolli koeanalüüsiga, sest plasmapõhise analüüsi kasutamisel võivad esineda valenegatiivsed tulemused.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)

Kliinilistes uuringutes TAGRISSOga ravitud patsientidel on täheldatud rasket, eluohtlikku või fataalset interstitsiaalset kopsuhaigust (*interstitial lung disease*, ILD) või ILD-laadseid kõrvaltoimeid (nt pneumooniit). Enamik juhtudest paranesid või lahenesid ravi katkestamata. Kliinilistesse

uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli anamneesisILD, ravimitest indutseeritudILD, kiirituspneumoniit, mis vajab steroidravi, või tõendidi kliiniliselt aktiivseILD kohta (vt lõik 4.8).

FLAURA ja AURA uuringutes teatati interstitsiaalsest kopsuhaigusest (ILD) võiILD-laadsetest kõrvaltoimetest (nt pneumoniit) 3,9%l 1142st patsiendist, kes said TAGRISSOt, ja need olid fataalsed 0,4%-l. ILD esinemissagedus oli Jaapani päritolu patsientidel 10,4%, Aasia päritolu patsientidel 1,8% ja mitte-Aasia patsientidel 2,8% (vt lõik 4.8).

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

TAGRISSO-raviga seoses on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) 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 FLAURA ega AURA uuringutes ei teatatud (vt lõik 4.8). Nendes uuringutesse 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 tuleks katkestada patsientidel, kellel tekib QTc intervall üle 500 msek-i vähemalt kahel eraldi EKG-l, kuni QTc intervall on lühem kui 481 msek või see taastub algseni, kui algne QTc oli pikem kui 481 msek või sellega võrdne. Seejärel jätkake ravi TAGRISSO vähendatud annusega, nagu kirjeldatud tabelis 1. Osimertiniibravi tuleb püsivalt lõpetada patsientidel, kellel tekib QTc intervalli pikenemine kombinatsioonis ükskõik millise järgnevat: *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 3,9%-l (35/908) 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.

Keratiit

FLAURA ja AURA uuringutes teatati keratiidist 0,7%-l (n=8) 1142st 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).

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 < 1 mmol (23 mg) naatriumi 40 mg või 80 mg tablettis, mis tähendab, et see on sisuliselt „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 itrakonooliga 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 katalüüseerivaid 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). Samaselt 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 indutseerijad (nt bosetaan, 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 pregnaan-X retseptori (PXR) koostoime uuringus, kus TAGRISSO 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, dabigatran, 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

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 või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Andmed osimertiniibi või selle metaboliitide eritumisest loomade rinnapiima on puudulikud. Sellegipoolest avastati osimertiniibi ja selle metaboliite rinnapiima saavatel poegadel ning esines kõrvaltoimeid poegade kasvule ja elulemusele (vt lõik 5.3). Riski imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb TAGRISSO-ravi ajal 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 EGFRmutatsioon-positiivse NSCLCga patsientidel

Allkirjeldatud andmed näitavad kokkupuudet TAGRISSOga 1142-l EGFR mutatsioon-positiivse mitteväikerakulise kopsuvähiga patsiendil. Need patsiendid said TAGRISSOt annuses 80 mg päevas kahes randomiseeritud III faasi uuringus (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 (49%) ja lööve (47%). Mõlemas uuringus esines 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid vastavalt 9,7% ja 0,9%. Patsientidel, keda raviti TAGRISSO annusega 80 mg üks kord ööpäevas, vähendati annust kõrvaltoimete tõttu 2,1%-l patsientidest. Ravi katkestamise sagedus kõrvaltoimete tõttu oli 4,3%.

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli anamneesisILD, ravimite indutseeritudILD, kiirituspneumoniit, mis vajab steroidravi või tõendid kliiniliselt aktiivseILD kohta. Nendesse 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

1142 EGFR mutatsioon-positiivsed NSCLC patsienti, kes said uuringutes 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. 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
Respiratoorsed, rindkere- ja mediastiinumi häired	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^c	Sage (3,9%) ^d	1,5%
	Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (49%)
	Stomatiit	Väga sage (20%)	0,2%
Silma kahjustused	Keratiit ^e	Aeg-ajalt (0,7%)	0,1%
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^f	Väga sage (47%)	0,9%
	Kuiv nahk ^g	Väga sage (33%)	0,1%
	Paronühhia ^h	Väga sage (31%)	0,3%
	Sügelus ⁱ	Väga sage (17%)	0,1%
	Multiformne erüteem ^j	Aeg-ajalt (0,35%)	0%
	Stevensi-Johnsoni sündroom ^k	Harv (0,02%)	
	Kutaanne vaskuliit ^l	Aeg-ajalt (0,26%)	
Uuringud	QTc intervalli pikenemine ^m	Aeg-ajalt (0,9%)	
(Leiud põhinevad analüüsitulemustel, mis on esitatud CTCAE astme muutustena)	Trombotsüütide arvu vähenemine ⁿ	Väga sage (54%)	1,6%
	Leukotsüütide arvu vähenemine ⁿ	Väga sage (68%)	1,5%
	Lümfotsüütide arvu vähenemine ⁿ	Väga sage (67%)	7,2%
	Neutrofiilide arvu vähenemine ⁿ	Väga sage (35%)	4,1%

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

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

^c Rühmitatud termin sisaldab juhtusid, millest on teatatud kui: interstitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit.

^d Teatati 5 CTCAE 5. astme sündmusest (fataalsed).

- ^e Rühmitatud termin sisaldab juhtusid, millest on teatatud kui: keratiit, täppkeratiit, sarvkesta erosioon, sarvkesta epiteeli defekt.
- ^f Kõrvaltoimena lööve rühmitatud termin sisaldab juhtusid, millest on teatatud kui: lööve, generaliseerunud lööve, erütematoosne lööve, makulaarne lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve, pustulaarne lööve, kihelev lööve, vesikulaarne lööve, follikulaarne lööve, erüteem, follikuliit, akne, dermatiit, akneformne dermatiit, ravimlööve, naha erosioonid.
- ^g Rühmitatud termin sisaldab juhtusid, millest teatati kui: kuiv nahk, nahalõhed, kseroos, ekseem, kserodermia.
- ^h Rühmitatud termin sisaldab juhtusid, millest teatati kui: küünelooži häire, küünelooži põletik, küünelooži infektsioon, küünte värvuse muutus, küünte pigmentatsioon, küünehäire, küünetoksilisus, küünedüstroofia, küüneinfektsioon, küünte reljeefsed pikitriibud, onühhalgia, onühhoklaasia, onühholüüs, onühhomadees, onühhomalaatsia, paronühhia.
- ⁱ Rühmitatud termin sisaldab teatatud juhtusid: sügelus, generaliseerunud sügelus, silmalaugude sügelus.
- ^j AURA ja FLAURA uuringutes 1142 patsiendist 4 patsienti teatas multiformsest erüteemist. Samuti on multiformsest erüteemist teatatud müügiloajärgselt, sealhulgas 7 teatist pärineb müügiloajärgsest vaatlusuuringust (N=3578).
- ^k Ühest juhust teatati müügiloajärgses uuringus; esinemissagedus pärineb FLAURA ja AURA uuringutest ning müügiloajärgsest uuringust (N=4720).
- ^l Kõrvaltoimete sagedus. Punktihinnangu 95% CI normi ülemine piir on 3/1142 (0,26%).
- ^m Esindab patsientide sagedust, kellel oli QTcFi pikenemine > 500 msec.
- ⁿ Esindab laboratoorsete leidude sagedust, mitte teatatud kõrvaltoimete oma.

Ohutust puudutavad leiud ühe ravirühmaga II faasi uuringutes AURAex ja AURA2 olid üldiselt kooskõlas nendega, mida täheldati uuringu AURA3 TAGRISSO rühmas. Täiendavat või ootamatut toksilisust ei ole täheldatud ja kõrvaltoimeid ei ole rühmitatud tüübi, raskusastme ega sageduse alusel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)

FLAURA ja AURA uuringutes oli ILD-i esinemissagedus 10,4% jaapani rahvusest patsientidel, 1,8% mitte-jaapanlastest asiaatidel ja 2,8% mitte-asiaatidel. Aja mediaan ILD või ILD-laadsete kõrvaltoimete tekkimiseni oli 85 päeva (vt lõik 4.4).

QTc intervalli pikenemine

1142 patsiendist FLAURA ja AURA uuringutes, keda raviti 80 mg TAGRISSOga, leiti 0,9% patsientidest (n=10) olevat QTc üle 500 msec ja 3,6% patsientidest (n=41) oli pikenemine võrreldes algse QTc-ga üle 60 msec. Farmakokineetiline/farmakodünaamiline analüüs TAGRISSOga ennustas kontsentratsioonist sõltuvat QTc intervalli pikenemist. FLAURA ja AURA uuringutes ei teatatud QTc-ga seotud arütmiatest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Seedetrakti toimed

FLAURA ja AURA uuringutes teatati kõhulahtisusest 49%-l patsientidest, millest 39% oli 1. raskusastme, 8,0% 2. raskusastme ja 1,2% 3. raskusastme kõrvaltoimed; 4. või 5. raskusastme juhtudest ei teatatud. Annuse vähendamine oli vajalik 0,2%-l patsientidest ja annuste vahelejätmine 1,4%-l. Üks juht (0,1%) viis ravi katkestamiseni. FLAURA ja AURA3 uuringus oli keskmine sümptomite avaldumise aeg vastavalt 19 päeva ja 22 päeva, ja 2. raskusastme juhtude keskmine kestus oli vastavalt 19 päeva ja 6 päeva.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

TAGRISSOga 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.

Eakad patsiendid

43% patsientidest FLAURA ja AURA3 uuringus (N=1142) olid 65-aastased ja vanemad ning 13% olid 75-aastased ja vanemad. Võrreldes nooremate osalejatega (< 65) esines rohkemal ≥ 65-aastastel osalejatel teatatud kõrvaltoimeid, mis viisid uuringuravimi annuse muutmisele (ravi katkestamisele või annuse vähendamisele) (13,4% versus 7,6%). Teatatud kõrvaltoimete tüübid olid sarnased vanusest sõltumata. Vanematel patsientidel teatati rohkem 3. või kõrgema astme kõrvaltoimetest võrreldes

nooremate patsientidega (13,4% versus 9,3%). 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 TAGRISSO't, esines suurema esinemissagedusega ≥ 3 astme kõrvaltoimeid (52% versus 35%) ja QTc intervallide pikenemist (14% versus 4%) 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 kõigest 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: L01XE35

Toimemehhanism

Osimertiniib on türosiini kinaasi inhibiitor (TKI). See on epidermaalse kasvufaktori retseptorite (EGFR-ide), millel on sensitiseerivad mutatsioonid (EGFR_m) 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 EGFR_m-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

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

TAGRISSO efektiivsus ja ohutus EGFRi mutatsioon-positiivse lokaalselt levinud (ei saa 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, mille uurija oli hinnanud, oli progressioonivaba elulemus (PFS).

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 alge KNSi kahjustuse kohaga, meditsiinilise anamneesiga ja/või varasema operatsiooniga ja/või KNSi metastaaside varasema kiiritusraviga).

Ravi korral TAGRISSOga täheldati kliiniliselt olulist ja statistiliselt väga 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 3 ja PFSi Kaplan-Meieri kõverad on esitatud joonisel 1. 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 TAGRISSO rühma randomiseeritud patsientidel kliiniliselt oluliselt pikemat elulemuse mediaani võrreldes EGFRi TKI võrdlusravimiga (tabel 3 ja joonis 2). 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%). Progresseerumisjärgsete tulemusnäitajate analüüs näitas, et PFSi kasu püsis suures osas ka järgmiste raviliinide kasutamise vältel.

Tabel 3. 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		
Surmajuhtude 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 sagedus^{*1}		
Ravivastuste arv, ravivastuse sagedus (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 = riskitiheduste 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.

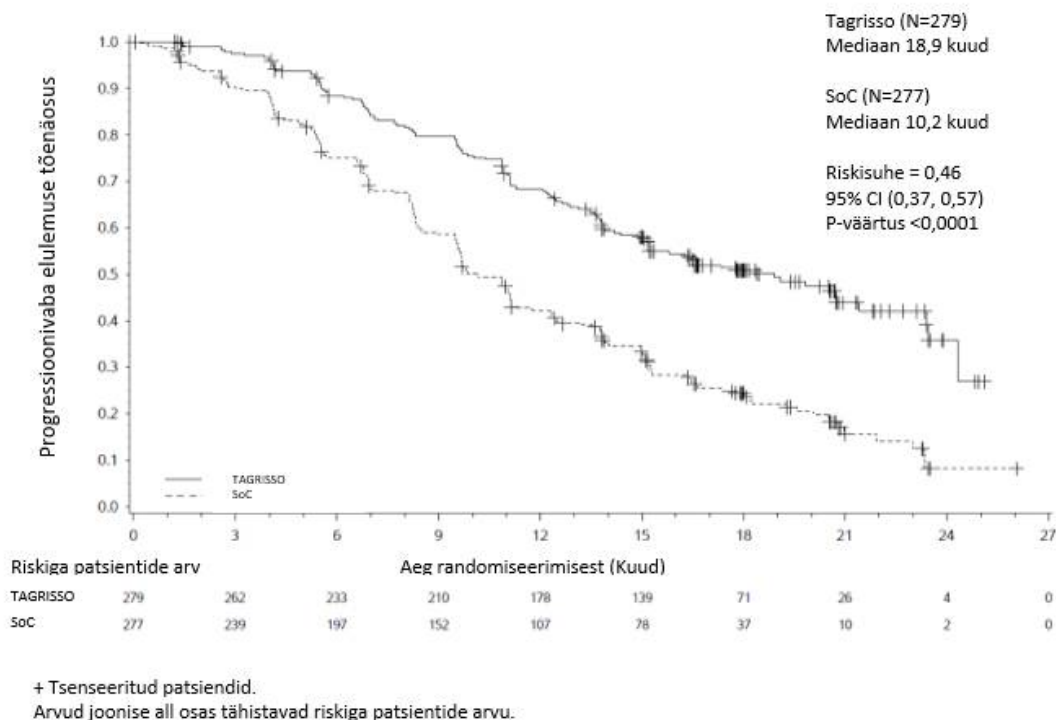
PFSi, ORRi, DoRi, PFS2, TFST ja TSST andmete kogumine lõpu kuupäev oli 12. juuni 2017. OS andmete kogumise lõpu kuupäev oli 25. juuni 2019.

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

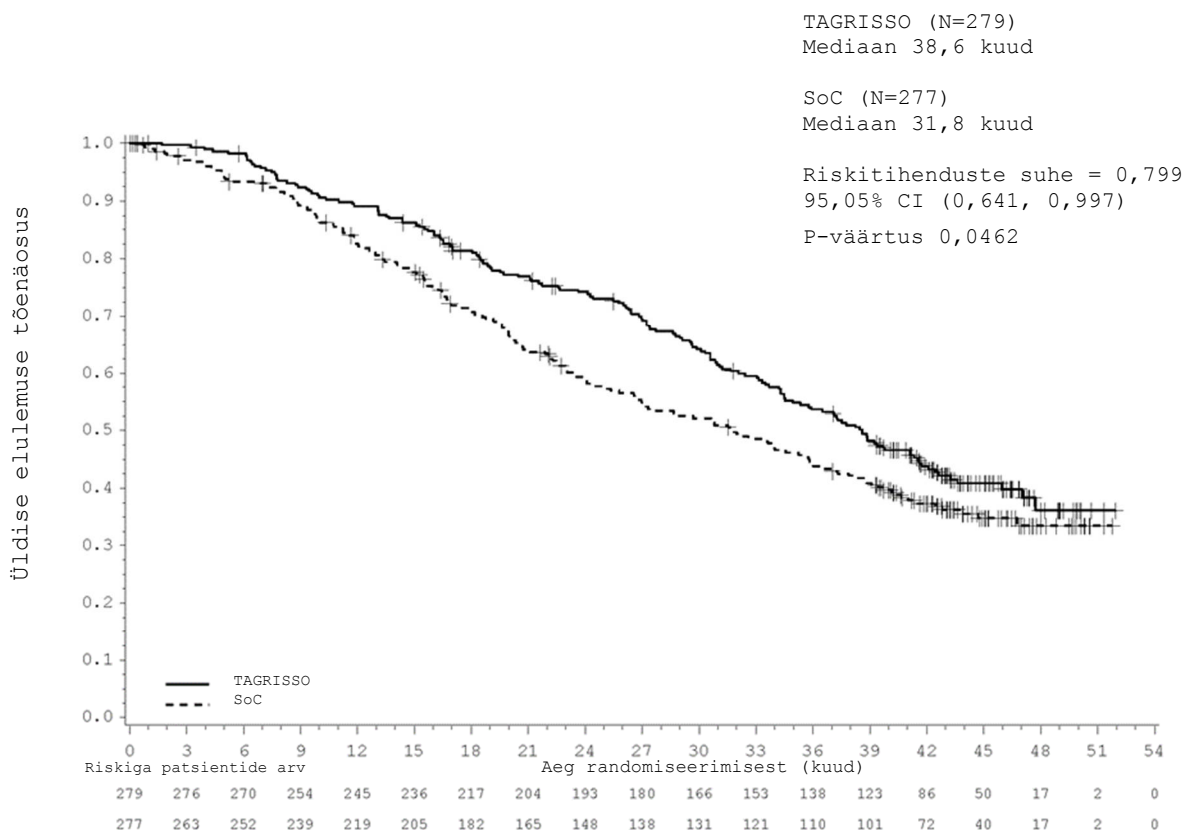
[†]Kohandatud vaheanalüüsi jaoks, kus andmete küpsus oli 25%, mistõttu statistiliselt oluliseks erinevuseks oli vajalik p-väärtus < 0,0495.

[‡]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 1. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad uurija hinnangu alusel FLAURA uuringus



Joonis 2. 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 algtasemel 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 4. 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 4. 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)
---	-------------	-------------

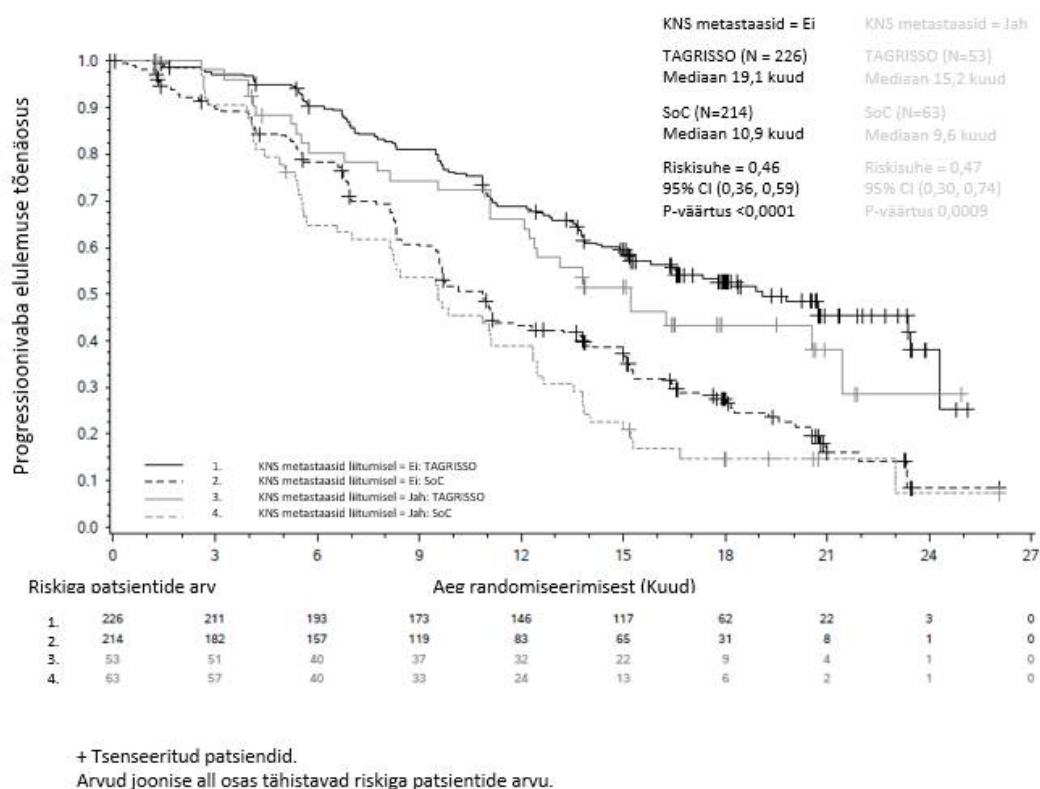
HR = riskihenduste suhe; CI = usaldusintervall; NC = mittearvutatav

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 kahjustused algtasemel BICRi alusel); TAGRISSO n = 61 ja EGFRi TKI võrdlusravim n = 67; ravivastused on kinnitatamata

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

Joonis 3. Üldine PFS uurija hinnangu alusel sõltuvalt KNSi metastaaside staatuselt uuringuga liitumisel FLAURA uuringus, Kaplan-Meier'i kõver (kogu analüüsitav populatsioon)



Patsientide teatatud tulemused (PRO)

Patsientide teatatud sümptomite ja terviseiga 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 (gefitiinib 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, düspnoe, 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

TAGRISSO 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: plaatinapõhine kombineeritud keemiaravi) saama TAGRISSOt ($n=279$) või plaatinapõhist 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 pemetrekseedi 500 mg/m² koos karboplatiiniga AUC5 või pemetrekseedi 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 plaatinapõhise keemiaravi tsükli, võisid saada säilitusravi pemetrekseediga (pemetrekseed 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 5 ja PFSi Kaplan-Meieri kõver on toodud joonisel 4. OS-i lõplikul analüüsil ei täheldatud ravirühmade vahel statistiliselt olulist erinevust.

Tabel 5. Uuringu AURA3 efektiivsuse tulemused uurija hinnangul

Efektiivsuse parameeter	TAGRISSO (N=279)	Keemiaravi (pemetrekseed/tsisp)
--------------------------------	-----------------------------	--

		latiin või pemetrekseed/ 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		
Surmajuhude 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)

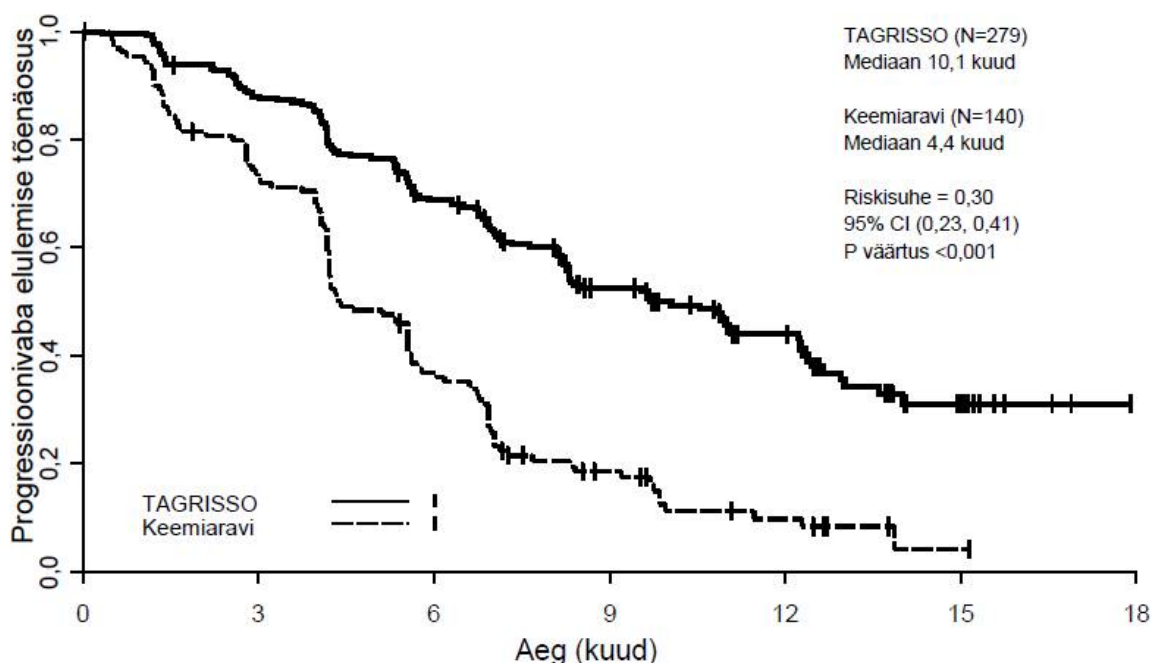
HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusintervall; NC = mittearvutatav; OS = üldine elulemus

Kõik efektiivsuse tulemused põhinevad RECISTi uurija hinnangul

¹OSi lõplik analüüs toimus 67% tähtajaga. 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 4. 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 6 on summeeritud BICRi hinnang KNSi efektiivsusele RECIST v1.1 kriteeriumide alusel 116/419 (28%) patsiendist koosnevas alarühmas, kellel tuvastati KNSi metastaasid algse ajuskaneeringuga.

Tabel 6. BICRi hinnatud KNSi efektiivsus algsel ajuskaneeringul leitud KNSi metastaasidega patsientidel uuringus AURA3

Efektiivsuse parameeter	TAGRISSO	Keemiaravi (pemetrekseed/tsisplatiin või pemetrekseed/ karboplatiin)
KNSi objektiivne ravivastuse sagedus ¹		

Efektiivsuse parameeter	TAGRISSO	Keemiaravi (pemetrekseed/tsisplatiin või pemetrekseed/ karboplatiin)
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 sagedus		
KNSi haiguse kontrolli sagedus	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	

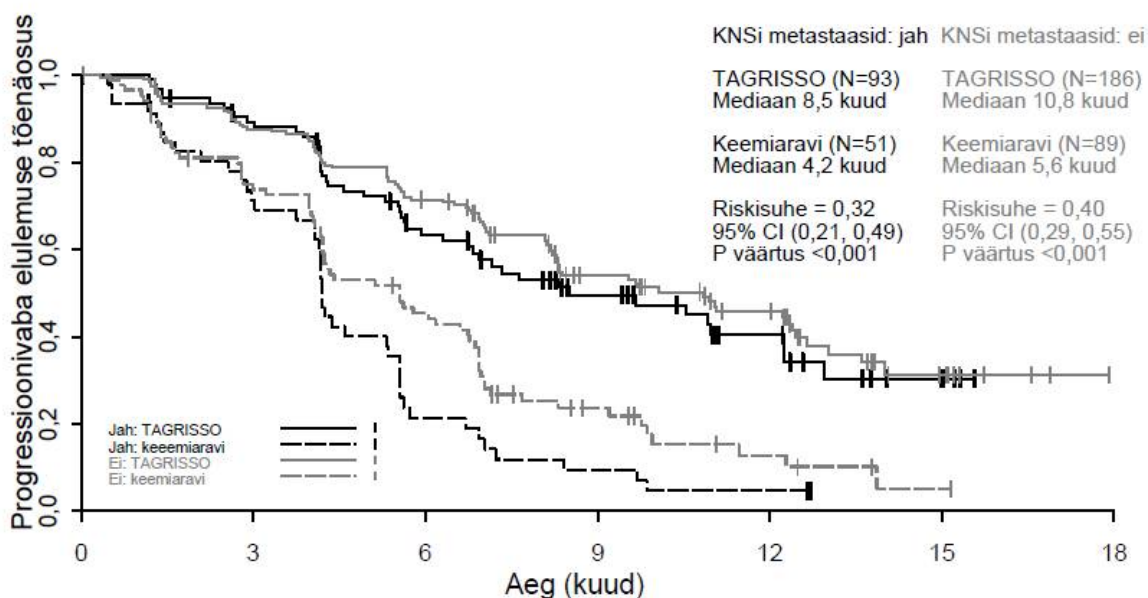
¹ KNSi objektiivse ravivastuse sagedus ja ravivastuse kestus määratud RECIST v1.1 kriteeriumide alusel KNS BICRi poolt hinnatava ravivastusega populatsioonis (KNSi mõõdetavad lesioonid BICRi alusel), n=30 TAGRISSO jaoks ja n=16 keemiaravi jaoks.

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 5.

Joonis 5. 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 tervisega seotud elukvaliteedi (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 7.

Tabel 7. Korduvmõõtmiste 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 tervises seisundi ja füüsilise funktsioneerimise osas EORTC-C30 küsimustikus võrreldes keemiaravisaanud patsientidega. Üldise

tervise seisundi 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 ülevaatusega (*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 olulistest kontsentratsioonides. *In vitro* uuringute alusel ei ole osimertiniib UGT1A1 ja UGT2B7 inhibiitor maksas kliiniliselt olulistest 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 olulistest kontsentratsioonides.

Osimertiniibi toime P-gp-le ja BCRP-le

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

Patsientide erirühmad

Populatsioonipõhistes farmakokineetika analüüsid (n = 1367) ei tuvastatud kliiniliselt olulisi seoseid prognoositud 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.

Maksapuudulikkus

Osimertiniib eritub peamiselt maksa kaudu. Kliinilises uuringus ei esinenud erinevat tüüpi kaugelearenenud soliidtuumoriga ja kerge maksapuudulikkusega (ChildPugh' klass A, keskmine skoor = 5,3, n = 7) või mõõduka maksapuudulikkusega (Child Pugh' klass B, keskmine skoor = 8,2, n = 5) patsientidel plasmakonsentratsiooni suurenemist võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (n = 10), kui neile manustati üks 80 mg annus TAGRISSOt. Osimertiniibi geomeetriline keskmine suhte (90% CI) AUC ja C_{max} olid kerge maksapuudulikkusega patsientidel 63,3% (47,3; 84,5) ning 51,4% (36,6; 72,3) ja mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel 68,4% (49,6; 94,2) ning 60,7% (41,6; 88,6); metaboliidi AZ5104 AUC ja C_{max} olid kerge maksapuudulikkusega patsientidel 66,5% (43,4; 101,9) ning 66,3% (45,3; 96,9) ja mõõduka maksapuudulikkusega 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 (CL_{cr} 15 kuni alla 30 ml/min; n=7) patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (CL_{cr} 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 (CL_{cr} 60 kuni alla 90 ml/min) patsienti, 254 mõõduka neerukahjustusega (CL_{cr} 30 kuni alla 60 ml/min) patsienti, 5 raske neerukahjustusega (CL_{cr} 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 CL_{cr} oli väiksem või võrdne kui 10 ml/min.

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 teiste 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.

Osimertiniib läbistas makaagi (i.v doseerimine), roti ja hiire (suukaudne manustamine) intakse vere-aju barjääri.

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

Kartsinogenees ja mutagenees

Osimertiniibiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud. Osimertiniib ei põhjustanud geneetilisi kahjustusi *in vitro* ega *in vivo* analüüsid.

Reproduktsioonitoksilisus

≥ 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 fertiilsuuringus ei avaldanud mõju jooksuaja tsükklilisusele 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: 12. detsember 2016

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
Gärtunavägen
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.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

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.

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

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/1/16/1086/001 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**

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
BLISTRID (PERFOREERITUD), 10 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI
BLISTRID (PERFOREERITUD), 7 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI**

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
BLISTRID (PERFOREERITUD), 10 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI
BLISTRID (PERFOREERITUD), 7 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI

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

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

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), ja kasvaja on levinud teie teise kopsu või teistesse organitesse, siis on tõenäoline, et teie kasvaja reageerib ravile TAGRISSOga. TAGRISSO võidakse teile määrata:

- esimese ravimina, mida te oma 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.

- Kui TAGRISSO on esimene proteiini kinaasi inhibiitor, mida te saate, siis tähendab see seda, et teie kasvajas on EGFR-geenis teatud defektid, mida nimetatakse „19. eksoni deletsioonideks“ või „21. eksoni asendusteks“.
- Kui teie kasvaja on progresseerunud ajal, mil te saite teist proteiini kinaasi inhibiitorit, siis tähendab see seda, et teie kasvajas 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

Ärge võtke TAGRISSO:

- 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 köha või palavikuga;
- teil tekib naha raskekujuline koorumine.
Vt lisateavet lõik 4, „Rasked kõrvaltoimed”.

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 „Kontratsepsioon – 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 kontratsepsiooni kohta allpool).

Rasedus – teave meestele

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

Kontratsepsioon – teave naistele ja meestele

Te peate ravi ajal kasutama efektiivset kontratsepsiooni.

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

Pärast ravi lõppu TAGRISSOga:

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

Informatsioon ravimi teiste koostisosade kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 40 mg või 80 mg 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

- Soovitav annus on üks 80 mg tablett ööpäevas.
- Vajadusel võib teie arst annust vähendada ühe 40 mg tabletti 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 lagunened 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 meditsiiniõdega.

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:

- Äkiline hingamisraskus koos köha 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;
- 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.
- Stevensi-Johnsoni sündroom, mis võib avalduda punakate ümmarguste nahalaikudena kehatüvel, laikude keskosas on sageli villid; naha koorumisena; suu, kurgu, nina, suguelundite ja silmade limaskesta haavanditena, ja millele võib eelneeda palavik ja gripitaolised sümptomid. See kõrvaltoime esineb harva: võib mõjutada 1 inimest 1000-st. Vt ka lõik 2.
- Nahakoe kahjustused, mida põhjustavad ringikujulised nahareaktsioonid (multiformse erüteemi tunnus). See kõrvaltoime esineb aeg-ajalt: võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st.

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.
- Valgete vereliblede (leukotsüüdid, lümfotsüüdid või neutrofiilid) arvu vähenemine.
- Vereliistakute arvu vähenemine veres.

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

- Naha veresoonte põletik. Nahale võivad tekkida verevalumite või hüperpigmenteerunud nahalööbe laigud.

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. 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 visata ära 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 „Informatsioon ravimi teiste koostisosade kohta”).

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Tel: +39 02 9801 1

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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