

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAGRISSO 40 mg filmtabletta

TAGRISSO 80 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

TAGRISSO 40 mg tabletta

40 mg ozimertinibet tartalmaz tablettánként (mezilát formájában).

TAGRISSO 80 mg tabletta

80 mg ozimertinibet tartalmaz tablettánként (mezilát formájában).

Ismert hatású segédanyag

TAGRISSO 40 mg tabletta

0,3 mg nátriumot tartalmaz tablettánként.

TAGRISSO 80 mg tabletta

0,6 mg nátriumot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

TAGRISSO 40 mg tabletta

Bézs színű, 9 mm-es, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „AZ” és „40” mélynyomású jelzéssel, a másik oldala sima.

TAGRISSO 80 mg tabletta

Bézs színű, 7,25×14,5 mm-es, ovális, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „AZ” és „80” mélynyomású jelzéssel, a másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A TAGRISSO monoterápiában javallott:

- epidermalis növekedésifaktor-receptor- (EGFR) exon-19-deléciókat vagy exon-21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat tartalmazó, IB-IIIa stádiumú, nem kissejtes tüdőkarzinóma (NSCLC) teljes tumorreszekciót követő adjuváns kezelésére felnőtteknél (lásd 5.1 pont).
- lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, aktiváló EGFR-mutációkat tartalmazó, NSCLC elsővonalbeli kezelésére felnőtteknél.

- lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, EGFR T790M-mutációpozitív NSCLC kezelésére felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A TAGRISSO-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie.

A TAGRISSO alkalmazásának mérlegelésekor az EGFR-mutáció státuszát (az adjuváns terápiához tumormintából, a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus esetekben pedig tumor- vagy plazmamintából) validált vizsgálati módszerrel meg kell határozni (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A javasolt adag naponta egyszer 80 mg ozimertinib.

Adjuváns terápia esetén, a betegek relapszusig vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitásig részesüljenek kezelésben. A 3 évnél hosszabb terápiás alkalmazást nem vizsgálták.

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus tüdőrákban szenvedő betegek kezelését a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kell folytatni.

Ha a TAGRISSO egy adagja kimarad, azt pótolni kell, kivéve, ha a következő adag 12 órán belül esedékes.

A TAGRISSO bevehető étellel vagy anélkül is, minden nap ugyanabban az időben.

Dózismódosítás

Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján az adagolás abbahagyása és/vagy a dózis csökkentése lehet szükséges. Ha a dózis csökkentése szükséges, akkor az adagot naponta egyszer 40 mg-ra kell csökkenteni.

A mellékhatások okozta toxicitások miatti dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlásokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A TAGRISSO ajánlott dózismódosításai

Célszerv	Mellékhatás ^a	Dózismódosítás
<i>Pulmonalis^b</i>	Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis	A TAGRISSO adását be kell fejezni (lásd. 4.4 pont)
<i>Cardialis^b</i>	500 ms-nál nagyobb QTc-távolság legalább 2, külön EKG-n.	A TAGRISSO adását fel kell függeszteni, amíg a QTc-távolság kevesebb nem lesz, mint 481 ms, vagy vissza nem tér a kiindulási szintre, ha a kiindulási QTc nagyobb, mint 481 ms, vagy azzal egyenlő, majd a kezelés csökkentett adaggal (40 mg) újra elkezdhető.
	A QTc-távolság megnyúlása súlyos arrhythmia-okozta panaszokkal/tünetekkel.	A TAGRISSO adását végleg be kell fejezni.
<i>Bőr^b</i>	Stevens–Johnson-szindróma	A TAGRISSO adását végleg be kell fejezni.
<i>Vérképzőszerv és nyirokrendszer^b</i>	Aplasticus anaemia	A TAGRISSO adását végleg be kell fejezni.
<i>Egyéb</i>	3. vagy magasabb fokozatú	A TAGRISSO adását legfeljebb 3 hétre

	mellékhatás.	fel kell függeszteni.
	Ha a 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatás a TAGRISSO legfeljebb 3 hetes abbahagyásakor 0–2. fokozatúra javul.	A TAGRISSO adását ugyanabban a dózisban (80 mg) vagy egy alacsonyabb dózisban (40 mg) újra el lehet kezdeni.
	Ha a 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatás a TAGRISSO legfeljebb 3 hetes abbahagyásakor nem javul 0–2. fokozatúra.	A TAGRISSO adását végleg be kell fejezni.

^a Megjegyzés: A klinikai nemkívánatos események intenzitását a National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) 4.0 verziója alapján osztályozták.

^b További részleteket lásd a 4.4 pontban (Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).
EKG: elektrokardiogram; QTc: a pulzusszámmra korrigált QT-távolság

Különleges betegcsoportok

A beteg életkora, testtömege, neme, etnikai hovatartozása és dohányzási státusza miatt nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Klinikai vizsgálatok alapján az enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A) vagy a közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B) szenvedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás. Hasonlóan, populációs farmakokinetikai analízis alapján, nem javasolt a dózismódosítás az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (az összbilirubinszint alacsonyabb a normálérték felső határánál vagy egyenlő azzal, és a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) magasabb, mint a normálérték felső határa, vagy az összbilirubinszint magasabb, mint a normálérték felső határának 1–1,5-szerese, és a GOT-érték bármilyen lehet), valamint a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (az összbilirubinszint a normálérték felső határának 1,5–3-szorosa között van, és a GOT-érték bármilyen lehet). Ennek a gyógyszernek a biztonságosságát és hatásosságát súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem igazolták. Amíg további adatok nem állnak rendelkezésre, alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Klinikai vizsgálatok és farmakokinetikai analízis alapján az enyhe, a közepesen súlyos vagy a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás. Ennek a gyógyszernek a biztonságosságát és hatásosságát végstádiumú vesebetegségben szenvedő [kreatinin-clearance (CLcr) kisebb, mint 15 ml/perc, a Cockcroft - és Gault-egyenlettel számítva] vagy dializált betegeknél nem igazolták. A súlyos és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A TAGRISSO biztonságosságát és hatásosságát gyermekek vagy 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer szájon át történő alkalmazásra való. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni, és nem szabad összetörni, kettévágni vagy összerágni.

Ha a beteg nem képes lenyelni a tablettát, a tablettát diszpergálható 50 ml szénsavmentes vízben. Összetörés nélkül bele kell dobni a vízbe, addig kell keverni, amíg diszpergálódik, és azonnal le kell nyelni. Egy további fél pohár vizet kell hozzáadni, annak biztosítása érdekében, hogy ne maradjon reziduum, és azonnal le kell nyelni. Más folyadék nem használható.

Ha nazogasztrikus szondán keresztül történő beadás szükséges, a fent leírttal azonos folyamatot kell követni, de a kezdeti diszpergáláshoz 15 ml-nyi térfogatot, és a maradék kiöblítéséhez is 15 ml-nyi térfogatot kell használni. A kapott 30 ml folyadékot kell beadni a nazogasztrikus szondán keresztül, a gyártó utasításai szerinti, megfelelő vizes atmoszférával. A diszperziót és a reziduumot a tablettának a vízhez történő hozzáadását követően 30 percen belül be kell adni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A közönséges orbáncfű nem alkalmazható a TAGRISSO-val együtt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az EGFR-mutációs státusz vizsgálata

Az NSCLC-s betegek teljes tumorreszekció utáni adjuváns TAGRISSO-kezelésének megkezdése előtt fontos, hogy a pozitív EGFR-mutációs státusz (exon 19 deléciók (Ex19del) vagy exon 21 L858R szubsztitúciós mutációk (L858R)) a terápia megkezdésének feltétele. A szövetmintából vagy műtéti mintából származó tumor DNS vizsgálatát validált teszt alkalmazásával egy klinikai laboratóriumban kell elvégezteni.

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőrák TAGRISSO-kezelésének mérlegelésekor fontos a pozitív EGFR-mutációs státusz meghatározása. Egy validált vizsgálatot kell végezni, vagy egy szövetmintából származó tumor-DNS vagy egy plazmamintából nyert keringő tumor-DNS (ctDNA) felhasználásával.

Az EGFR-mutációs státusz (az elsővonalbeli kezelés esetén aktiváló EGFR mutáció, az EGFR TKI terápia során vagy azt követően tapasztalt progresszió esetén pedig T790M mutációk), akár a szövetalapú, akár a plazmaalapú vizsgálat alkalmazásával kapott pozitív eredménye a TAGRISSO-kezelésre való alkalmasságot mutatja. Ugyanakkor, ha plazmaalapú ctDNS vizsgálatot alkalmaznak, és az eredmény negatív, ahol csak lehetséges, a plazmaalapú teszt használatának fals negatív eredményeinek lehetősége miatt egy szöveti vizsgálattal végzett kontroll javasolt.

Kizárólag olyan nagyteljesítményű, megbízható és szenzitív vizsgálatokat szabad alkalmazni, amelyek a tumorból (szövet- vagy plazmamintából) származó DNS EGFR-mutációs státuszának meghatározására igazoltan megfelelőek.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)

A TAGRISSO-val kezelt betegeknél súlyos, életveszélyes vagy végzetes kimenetelűILD-t vagyILD-szerű mellékhatásokat (pl. pneumonitist) észleltek a klinikai vizsgálatokban. A legtöbb eset a kezelés megszakításakor javult vagy meggyógyult. Azokat a betegeket, akiknek az anamnézisben interstitialis tüdőbetegség, gyógyszer-indukálta interstitialis tüdőbetegség, szteroid kezelést igénylő irradiációs pneumonitis vagy bármilyen, klinikailag aktív interstitialis tüdőbetegségre utaló bizonyíték szerepelt, kizárták a klinikai vizsgálatokból (lásd 4.8 pont).

ILD-t vagy ILD-szerű mellékhatásokat az ADAURA, a FLAURA és az AURA vizsgálatokban résztvevő, TAGRISSO-t kapó 1479 beteg 3,7%-ánál jelentettek. A lokálisan előrehaladott vagy metasztázisú esetek közül öt volt halálos kimenetelű. Adjuváns terápiás alkalmazás során nem jelentettek haláleseteket. Az intersticiális tüdőbetegség előfordulása 10,9% volt a japán etnikumú betegeknél, 1,6% az ázsiai etnikumú betegeknél és 2,5% a nem ázsiai betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az intersticiális tüdőbetegség kizárása érdekében gondosan ki kell vizsgálni minden olyan beteget, akiknél a pulmonalis tünetek (dyspnoe, köhögés, láz) akutan jelennek meg és/vagy nem megmagyarázható okból romlanak. Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést a tünetek kivizsgálásának végéig meg kell szakítani. Ha intersticiális tüdőbetegség kerül diagnosztizálásra, a TAGRISSO adását abba kell hagyni, és szükség szerint megfelelő kezelést kell kezdeni. A TAGRISSO újbóli bevezetésének megfontolásakor gondosan mérlegelni kell az illető betegnél az előnyöket és a kockázatokat.

Stevens–Johnson-szindróma (SJS)

A TAGRISSO-kezeléssel kapcsolatban ritkán SJS eseteket jelentettek. A kezelés megkezdése előtt a betegek figyelmét fel kell hívni a SJS jeleire és tüneteire. Amennyiben a SJS-ra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, a TAGRISSO-kezelést meg kell szakítani vagy azonnal abba kell hagyni.

A QTc-távolság megnyúlása

A TAGRISSO-val kezelt betegeknél QTc-távolság-megnyúlás fordul elő. A QTc-távolság-megnyúlás a ventricularis tachyarrhythmiák (pl. *torsades de pointes*) fokozott kockázatához vagy hirtelen halálhoz vezethet. Az ADAURA-, a FLAURA- vagy az AURA-vizsgálatokban arrhythmias eseményekről nem számoltak be (lásd 4.8 pont). Azokat a betegeket, akiknek a nyugalmi EKG-ján klinikailag jelentős ritmus- vagy vezetési zavaruk voltak (pl. 470 ms-nál nagyobb QTc-távolság), kizárták ezekből a vizsgálatokból (lásd 4.8 pont).

Ha lehetséges, az ozimertinib alkalmazását a kongenitális hosszú QT-szindrómás betegeknél kerülni kell. Azoknál a betegeknél, akiknek pangásos szívelégtelenségük, elektrolitzavaruk van, vagy akik olyan gyógyszereket szednek, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc-távolságot, megfontolandó a rendszeres időközönként elektrokardiogrammal (EKG) és elektrolitvizsgálatokkal végzett monitorozás. A kezelést fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél legalább 2, különböző EKG-n 500 ms-nál hosszabb QTc alakul ki, amíg a QTc-távolság kevesebb nem lesz, mint 481 ms, vagy vissza nem tér a kiindulási szintre; ha a kiindulási QTc-távolság nagyobb, mint 481 ms, vagy azzal egyenlő, a TAGRISSO az 1. táblázatban leírt, csökkentett adaggal újra elkezdhető. Végleg abba kell hagyni az ozimertinib adását az olyan betegeknél, akiknél a QTc-távolság megnyúlása az alábbiak bármelyikével kombinálódik: *torsades de pointes*, polimorf ventricularis tachycardia, súlyos arrhythmia okozta panaszok/tünetek.

A szív kontraktilitásának változásai

A klinikai vizsgálatok során a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) 10 százalékponttal vagy annál nagyobb mértékben történő csökkenése vagy 50% alá esése fordult elő a TAGRISSO-val kezelt, a kiindulási és legalább egy, LVEF-t értékelő kontrollvizsgálaton részt vett betegek 3,2%-ánál (40/1233). A kezelés megkezdésekor és a kezelés alatt mérlegelni kell az LVEF-t is értékelő cardialis monitorozás végzését azoknál a betegeknél, akiknél cardialis kockázati tényezők állnak fenn, és akiknek az LVEF-t befolyásolható betegségük van. Azoknál a betegeknél, akiknél releváns cardialis panaszok/tünetek jelentkeznek a kezelés alatt, mérlegelni kell az LVEF-t is értékelő cardialis monitorozás végzését. Egy adjuváns alkalmazást vizsgáló placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban (ADAURA) a TAGRISSO-val kezelt betegek 1,6%-ánál (5/312), míg a placeboval kezelt betegek 1,5%-ánál (5/331) tapasztalták az LVEF 10 százalékponttal vagy annál nagyobb mértékben történő csökkenését vagy 50% alá esését.

Keratitis

Az ADAURA, a FLAURA és az AURA vizsgálatokban résztvevő, TAGRISSO-t kapó 1479 beteg 0,7%-ánál (n = 10) jelentettek keratitist. Azokat a betegeket, akiknél keratititre utaló akut vagy rosszabbodó panaszok és tünetek, például szemgyulladás, könnyezés, fényérzékenység, homályos látás, szemfájdalom és/vagy szemvörösség jelentkeznek, azonnal szemész szakorvoshoz kell utalni (lásd 4.2 pont, 1. táblázat).

Aplasticus anaemia

Az ozimertinib-kezeléssel összefüggésben ritkán aplasticus anaemiát figyeltek meg, néhány esetben halálos kimenetellel. A kezelés megkezdése előtt a betegeket figyelmeztetni kell az aplasticus anaemia jeleire és tüneteire, beleértve – de nem kizárólag – a következőket: tartós láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság, fertőzések és fáradékonyság. Ha a jelek és tünetek aplasticus anaemia kialakulására utalnak, meg kell fontolni a beteg szoros megfigyelését és az ozimertinib-kezelés felfüggesztését vagy befejezését. Amennyiben a betegnél aplasticus anaemia igazolódik, az ozimertinib-kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Életkor és testtömeg

Idős (>65 év), illetve alacsony testtömegű (<50 kg) betegeknél emelkedett lehet a 3. vagy magasabb fokozatú nemkívánatos események kialakulásának kockázata. Ezeknél a betegeknél szoros megfigyelés javasolt (lásd 4.8 pont).

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Az erős CYP3A4-induktorok csökkenteni tudják az ozimertinib expozícióját. Az ozimertinib növelheti az emlőrák-rezisztencia protein (Breast Cancer Resistant Protein – BCRP) - és P-glikoprotein (P-gp) -szubsztrátok expozícióját.

Hatóanyagok, melyek növelhetik az ozimertinib plazmakoncentrációit

In vitro vizsgálatok azt igazolták, hogy az ozimertinib fázis I metabolizmusa főként a CYP3A4 és CYP3A5 útján történik. Egy beteggel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatban naponta kétszer 200 mg itakonazol (egy erős CYP3A4-inhibitor) egyidejű alkalmazásának nem volt klinikailag jelentős hatása az ozimertinib-expozícióra (a görbe alatti terület (AUC) 24%-kal növekedett és a C_{max} 20%-kal csökkent). Ezért nem valószínű, hogy a CYP3A4-inhibitorok befolyásolnák az ozimertinib expozícióját. További katalizáló enzimeket nem azonosítottak.

Hatóanyagok, melyek csökkenthetik az ozimertinib plazmakoncentrációit

Egy beteggel végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatban az ozimertinib dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je 78%-kal csökkent, amikor rifampicinnel adták együtt (napi 600 mg, 21 napig). Ehhez hasonlóan, az AZ5104 metabolit-expozíció AUC 82%-kal, a C_{max} 78%-kal csökkent. Javasolt a TAGRISSO egyidejű alkalmazását kerülni az erős CYP3A-induktorokkal (pl. fenitoin, rifampicin, karbamazepin). Közepesen erős CYP3A4-induktorok (pl. boszentán, efavirenz, etravirin, modafinil) szintén csökkenthetik az ozimertinib-expozíciót, és óvatosan alkalmazandók, illetve amennyiben lehetséges, kerülendőek. Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek alapján a TAGRISSO adagolásának módosítása javasolt. A közönséges orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A gyomorsavcsökkentő hatóanyagok hatása az ozimertinibre

Egy klinikai farmakokinetikai vizsgálatban az omeprazol egyidejű alkalmazása nem eredményezte az ozimertinib-expozíciók klinikailag jelentős változását. A gyomor pH-t módosító szerek megszorítás nélkül alkalmazhatók egyidejűleg a TAGRISSO-val.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja a TAGRISSO

In vitro vizsgálatok alapján az ozimertinib a BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)-transzporterek kompetitív inhibitora.

Egy klinikai farmakokinetikai vizsgálatban a TAGRISSO és a rozuvasztatin (egy szenzitív BCRP-szubsztrát) egyidejű alkalmazása 35%-kal növelte a rozuvasztatin AUC-t, és 72%-kal a C_{max} -ot. Azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, amelyeknek az eloszlása BCRP-függő, és szűk a terápiás indexük, szorosan monitorozni kell az egyidejűleg szedett gyógyszerek megváltozott tolerabilitására utaló tüneteket, melyeket a TAGRISSO szedése alatti megnövekedett expozíció eredményez (lásd 5.2 pont).

Egy klinikai farmakokinetikai vizsgálatban a TAGRISSO és a szimvasztatin (egy szenzitív CYP3A4-szubsztrát) egyidejű alkalmazása 9%-kal csökkentette a szimvasztatin AUC-t, és 23%-kal a C_{max} -ot. Ezek a változások kicsik, és nem valószínű, hogy klinikai jelentőségük lenne. A CYP3A4-szubsztrátokkal való klinikai farmakokinetikai kölcsönhatások nem valószínűek. A hormonális fogamzásgátlók csökkent expozíciójának kockázata nem zárható ki.

Egy pregnán X receptor (PXR) interakciós klinikai vizsgálatban a TAGRISSO együttadása fexofenadinnal (egy P-gp-szubsztrát) 56%-kal (90%-os CI: 35, 79) növelte a fexofenadin AUC-t és 76%-kal (90%-os CI: 49, 108) a C_{max} -ot egyetlen adag után, illetve 27%-kal (90%-os CI: 11, 46) és 25%-kal (90%-os CI: 6, 48) a dinamikus egyensúlyi állapotban. Azokat a betegeket, akik egyidejűleg diszpozíciójukat tekintve P-gp-függő és szűk terápiás indexű gyógyszereket (pl. digoxin, dabigatran, aliszkiren) szednek, a TAGRISSO adása alatt az egyidejűleg szedett gyógyszerek expozíciójának fokozódása miatt szorosan monitorozni kell a megváltozott tolerálhatóságra utaló jelekre (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell javasolni, hogy kerüljék a teherbe esést, amíg TAGRISSO-t kapnak. A betegeknél azt kell javasolni, hogy a gyógyszerrel végzett kezelés befejezését követően az alábbi időszakok alatt alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást: a nők legalább 2 hónapig, a férfiak 4 hónapig. Nem zárható ki a hormonális fogamzásgátlókra való csökkent expozíció rizikója.

Terhesség

Az ozimertinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (embryoletális, csökkent magzati növekedés és neonatális halálozás, lásd 5.3 pont) Hatásmechanizmusa és a preklinikai adatok alapján az ozimertinib magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. A TAGRISSO alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az ozimertinibbel történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ozimertinib metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az ozimertinib metabolitjainak az állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre

elendő mennyiségű információ. Ugyanakkor az ozimertinibet és annak metabolitjait kimutatták a szoptatott kölykökben, és a szoptatott kölykök gyengén növekedtek és túlélésük is csökkent (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A TAGRISSO-kezelés során a szoptatást meg kell szakítani.

Termékenység

A TAGRISSO humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően nincs adat. Állatkísérletek eredményei azt mutatták, hogy az ozimertinib hatásokat gyakorol a hím és nőstény reprodukciós szervekre, és ronthatja a fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TAGRISSO nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

EGFR-mutációpozitív NSCLC-betegekkel végzett klinikai vizsgálatok

Az alábbi adatok a TAGRISSO expozíció hatását mutatják 1479, EGFR-mutációpozitív, nem kisbetűs tüdőrákban szenvedő betegnél. Ezek a betegek napi 80 mg TAGRISSO-t kaptak három randomizált III. fázisú vizsgálatban (ADAURA, adjuváns, FLAURA, első vonalbeli és AURA3, csak második vonalbeli) és két egykaros vizsgálatban (AURAex és AURA2, második vagy későbbi vonalbeli) valamint egy I. fázisú vizsgálatban (AURA1, első vagy későbbi vonalbeli) (lásd 5.1 pont). A legtöbb mellékhatás súlyossága 1. vagy 2. fokozatú volt. A leggyakrabban jelentett, gyógyszer okozta mellékhatás a hasmenés (47%), a bőrkiütés (45%), a paronychia (33%), a száraz bőr (32%) és a stomatitis (24%) volt. A 3. fokozatú és a 4. fokozatú mellékhatások gyakorisága mindkét vizsgálatban sorrendben 10% és 0,1% volt. A naponta egyszer 80 mg TAGRISSO-val kezelt betegeknél gyógyszer okozta mellékhatás miatti dóziscsökkentés a betegek 3,4%-ánál fordult elő. A kezelés mellékhatások miatti abbahagyása 4,8% volt.

Azokat a betegeket, akiknek az anamnézisében intersticiális tüdőbetegség, gyógyszer-indukálta intersticiális tüdőbetegség, szteroid kezelést igénylő irradiációs pneumonitis vagy bármilyen, klinikailag aktív intersticiális tüdőbetegsége utaló bizonyíték szerepelt, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Azokat a betegeket, akiknél nyugalmi EKG-val megállapított, klinikailag jelentős ritmus- vagy vezetési zavarai voltak (pl. 470 ms-nál nagyobb QTc-távolság), kizárták ezekből a vizsgálatokból. A betegek LVEF-értékét a beválasztáskor, azután pedig 12 hetente ellenőrizték.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat tartalmazza a mellékhatásokat gyakorisági kategóriákba sorolva, ahol lehetséges, a nemkívánatos események összehasonlítható bejelentéseinek előfordulási gyakorisága alapján. A bejelentések egy összesített adatállományban vannak, amelyek 1479, olyan EGFR-mutációpozitív NSCLC-betegről származnak, akik napi 80 mg TAGRISSO-t kaptak az ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 és AURA1 vizsgálatokban.

A mellékhatások MedDRA szerinti szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória a CIOMS III (az Orvostudományok Nemzetközi

Szervezeteinek Tanácsa) megegyezésen alapul, és meghatározásuk a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Az ADAURA, FLAURA és AURA vizsgálatokban^a jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés	CIOMS-leírás/ teljes gyakoriság (minden CTCAE-fokozat) ^b	3. vagy magasabb fokozatú CTCAE-gyakoriság ^b
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Aplasticus anaemia	Ritka (0,07%)	0,07%
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Nagyon gyakori (19%)	1,1%
A szem betegségei és tünetei	Keratitiss ^c	Nem gyakori (0,7%)	0,1%
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívelégtelenség	Nem gyakori (0,3%)	0,1%
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés	Gyakori (5%)	0
	Interstitialis tüdőbetegség ^d	Gyakori (3,7%) ^e	1,1%
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori (47%)	1,4%
	Stomatitiss ^f	Nagyon gyakori (24%)	0,5%
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés ^g	Nagyon gyakori (45%)	0,7%
	Paronychia ^h	Nagyon gyakori (33%)	0,4%
	Száraz bőr ⁱ	Nagyon gyakori (32%)	0,1%
	Pruritus ^j	Nagyon gyakori (17%)	0,1%
	Alopecia	Gyakori (4,6%)	0
	Csalánkiütés	Gyakori (1,9%)	0,1%
	Kéz-láb-szindróma (Palmaris-plantaris erythrodysesthesia)	Gyakori (1,7%)	0
	Erythema multiforme ^k	Nem gyakori (0,3%)	0%
	Cutan vasculitiss ^l	Nem gyakori (0,3%)	0
	Stevens-Johnson-szindróma ^m	Ritka (0,02%)	

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés	CIOMS-leírás/ teljes gyakoriság (minden CTCAE-fokozat) ^b	3. vagy magasabb fokozatú CTCAE-gyakoriság ^b
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	QTc-távolság megnyúlása ⁿ	Nem gyakori (0,8%)	
	Emelkedett vér-kreatin-foszfokináz	Gyakori (1,6%)	0,3%
	Csökkent bal kamrai ejekciós frakció ^{o,p}	Gyakori (3,2%)	
(Eredmények, amelyek CTCAE-fokozatváltásként értelmezhető laboratóriumi eredményeken alapulnak)	Csökkent leukocytaszám ^o	Nagyon gyakori (65%)	1,2%
	Csökkent lymphocytaszám ^o	Nagyon gyakori (62%)	6%
	Csökkent thrombocytaszám ^o	Nagyon gyakori (53%)	1,2%
	Csökkent neutrophilszám ^o	Nagyon gyakori (33%)	3,2%
	Emelkedett vér-kreatinin ^o	Gyakori (9%)	0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünete	Myositis	Ritka (0,07%)	

^a Az adatokat az ADAURA, FLAURA és AURA, AURA3, AURAex, AURA2 és AURA1 vizsgálatokból összesítették; csak a legalább egy dózis TAGRISSO-t randomizált kezelésként kapott betegeknél észlelt események kerültek összefoglalásra.

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

^c Közéjük tartoznak: cornea epitheliumának defektusa, cornealis erosio, keratitis, keratitis punctata.

^d Közéjük tartoznak: interstitialis tüdőbetegség, pneumonitis.

^e Öt CTCAE 5. fokozatú (fatális) eseményt jelentettek.

^f Közéjük tartoznak: szájfekély, stomatitis.

^g Közéjük tartoznak:acne, dermatitis, dermatitis acneiformis, gyógyszer okozta kiütés, erythema, folliculitis, pustula, bőrkiütés, erythematosus kiütés, follicularis kiütés, generalizált kiütés, macularis kiütés, maculo-papularis kiütés, papularis kiütés, pustularis kiütés, viszkető kiütés, vesicularis kiütés, cutan erosio.

^h Közéjük tartoznak: körömágy betegség, körömágy fertőzés, körömágygyulladás, körömelszíneződés, körömbetegség, köröm dystrophia, körömfertőzés, köröm pigmentáció, barázdált köröm, körömtoxicitás, onychalgia, onychoclasia, onycholysis, onychomadesis, onychomalacia, paronychia.

ⁱ Közéjük tartoznak: száraz bőr, eczema, cutan fissurák, xeroderma, xerosis.

^j Közéjük tartoznak: szemhéj pruritus, pruritus, generalizált pruritus.

^k Az ADAURA, AURA és FLAURA vizsgálatokban 1479 betegből ötnél jelentettek erythema multiforme-t. A forgalmazást követően is érkeztek erythema multiforme-jelentések, beleértve 7 jelentést egy forgalomba hozatalt követő megfigyeléses vizsgálatból (N=3578).

^l Becsült gyakoriság. A 95%-os CI felső határa a pontbecslés esetén 3/1142 (0,3%).

^m Egy esetet jelentettek egy posztmarketing vizsgálatban, és a gyakoriságot az ADAURA, FLAURA és AURA vizsgálatokból, valamint a posztmarketing vizsgálatból származtatták (n=5057).

ⁿ Azoknak a betegeknél az előfordulási gyakoriságát mutatja, akiknél a QTcF-megnyúlás 500 ms fölött volt.

^o A laboratóriumi eltérések, és nem a jelentett nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát mutatja.

^p 10 százalékponttal vagy annál nagyobb mértékben történő csökkenését, vagy 50% alá esését mutatja.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Interstitialis tüdőbetegség

Az ADAURA, FLAURA és AURA vizsgálatokban az interstitialis tüdőbetegség előfordulási gyakorisága 11% volt a japán etnikai csoportba tartozó betegeknél, és 1,6% volt a nem japán etnikai csoportba tartozó betegeknél, és 2,5% volt a nem ázsiai betegeknél. Az interstitialis tüdőbetegség vagy interstitialis tüdőbetegségekre jellemző mellékhatások megjelenésének medián időtartama 84 nap volt (lásd 4.4 pont).

A QTc-távolság megnyúlása

Az ADAURA, FLAURA és AURA vizsgálatokban részt vevő, 80 mg TAGRISSO-t kapó 1479 beteg közül a betegek 0,8%-ánál (n = 12) találtak 500 ms-nál nagyobb QTc-t, és a betegek 3,1%-ánál (n = 46) volt a kiindulási QTc-hez viszonyított növekedés nagyobb, mint 60 ms. Egy, a TAGRISSO-val végzett farmakokinetikai/farmakodinámiai analízis a QTc-távolság megnyúlásának koncentrációdependens növekedését jelezte előre. Az ADAURA, FLAURA vagy az AURA vizsgálatokban QTc-vel összefüggő arhythmriáról nem számoltak be (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Emésztőrendszeri hatások

Az ADAURA, FLAURA és AURA vizsgálatokban a betegek 47%-ánál jelentettek hasmenést, melyből 38% 1. fokozatú, 7,9% 2. fokozatú, 1,4% 3. fokozatú volt. 4. illetve 5. fokozatot nem jelentettek. Dóziscsökkentésre a betegek 0,3%-ánál, míg az adagolás megszakítására 2%-ánál volt szükség. Négy esetben (0,3%) vezetett a terápia befejezésére. Az ADAURA, FLAURA és AURA3 vizsgálatban a megjelenésig eltelt medián időtartam 22, 19 illetve 22 nap volt, és a 2. fokozatú esetek medián időtartama 11, 19, illetve 6 nap volt.

Haematológiai események

A TAGRISSO-val kezelt betegeknél a leukocyták, a lymphocyták, a neutrophilek és a thrombocyták laboratóriumi vizsgálattal mért medián számának korai csökkenését figyelték meg, amely idővel stabilizálódott, majd a normálérték alsó határa fölé maradt. Leukopenia, lymphopenia, neutropenia és trombocitopenia nemkívánatos eseményeket jelentettek, amelyek többségének súlyossága enyhe vagy közepesen súlyos volt, és nem vezetett az adagolás felfüggesztéséhez. Az ozimertinib-kezeléssel összefüggésben ritkán aplasticus anaemiát figyeltek meg, néhány esetben halálos kimenetellel. Amennyiben a betegnél aplasticus anaemia igazolódik, az ozimertinib-kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Idősek

Az ADAURA, FLAURA és AURA3 (n = 1479) vizsgálatban részt vevő betegek közül 43% volt 65 éves és idősebb, és 12% volt 75 éves és idősebb. A fiatalabb (<65 éves) betegekkel összehasonlítva a ≥65 évesek közül többen jelentettek a vizsgálati készítmény dózismódosításához (a kezelés megszakítása vagy dóziscsökkentés) vezető mellékhatást (16% szemben 9%-kal). A jelentett nemkívánatos események típusa az életkortól függetlenül hasonló volt. Az idősebb betegeknél több 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatást jelentettek, mint a fiatalabb betegeknél (13% szemben 8%-kal). Összességében nem észleltek különbséget a hatásosságban ezeknél a betegeknél és a fiatalabb betegeknél. A II. fázisú AURA vizsgálatok analízisében konzisztens biztonságossági és hatásossági eredmény mintázatot figyeltek meg.

Kis testtömeg

A kis testtömegű (< 50 kg), TAGRISSO 80 mg filmtablettával kezelt betegeknél magasabb gyakorisággal számoltak be ≥ 3 fokozatú nemkívánatos eseményekről (46%, illetve 31%) és QTc-megnyúlásról (12%, illetve 5%), mint nagyobb testtömegű betegeknél (≥ 50 kg).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A TAGRISSO klinikai vizsgálatokban korlátozott számú beteget kezeltek legfeljebb napi 240 mg-os adagokkal, dóziskorlátozó toxicitás nélkül. Ezekben a vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiket a TAGRISSO napi 160 mg-os és 240 mg-os adagjaival kezeltek, számos típusos EGFR TKI-indukálta nemkívánatos esemény (elsősorban a hasmenés és a bőrkütiés) gyakoriságának és súlyosságának a növekedését észlelték a 80 mg-os adaghoz képest. Embereknél korlátozott a véletlen túladagolással szerzett tapasztalat. Az összes eset elszigetelt incidens volt, amikor a betegek tévesen egy további napi TAGRISSO adagot vettek be, ezt minden klinikai következmény nélkül.

A TAGRISSO túladagolás esetén nincs specifikus kezelés. Túladagolás gyanúja esetén a TAGRISSO adását fel kell függeszteni, és tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EB04

Hatásmechanizmus

A TAGRISSO egy tirozinkináz-inhibitor (TKI). Ez az olyan EGFR-ek (epidermalis növekedési faktor-receptorok) irreverzibilis inhibitora, amelyek szenzitizáló mutációkat (EGFRm) és T790M TKI-rezisztenciamutációt hordoznak.

Farmakodinámiás hatások

In vitro vizsgálatok azt igazolták, hogy az ozimertinib magas potenciállal és inhibitoros aktivitással rendelkezik az összes, klinikailag jelentős EGFR szenzitizáló mutációkat és T790M mutációt hordozó, NSCLC (nem kissejtes tüdőcarcinóma) sejtvonal epidermalis növekedési faktor-receptorai ellen (látszólagos IC_{50} s 6 nM-tól 54 nM-ig a foszfo-EGFR ellen). Ez a sejtnövekedés gátlásához vezet, miközben lényegesen kisebb aktivitást mutat a vad típusú sejtvonalakon található epidermalis növekedési faktor-receptor ellen (látszólagos IC_{50} s 480 nM-tól 1,8 μ M-ig a foszfo-EGFR ellen). *In vivo* az ozimertinib *per os* adása mind az EGFRm, mind a T790M nem kissejtes tüdőcarcinóma xenograft és a transzgenikus egér tüdő tumor modellek esetén a daganat zsugorodásához vezetett.

A szív elektrofiziológiája

A TAGRISSO QTc-távolságot megnyújtó potenciálját 210 olyan betegnél értékelték, aki napi 80 mg ozimertinibet kapott az AURA2-vizsgálatban. Sorozat-EKG-kat készítettek egyetlen adag adása után és dinamikus egyensúlyi állapotban, hogy értékeljék az ozimertinib QTc-távolságokra gyakorolt hatását.

Egy farmakokinetikai/farmakodinámiás analízis a 80 mg mellett a QTc-távolság gyógyszerrel összefüggő, 14 ms-os megnyúlását prognosztizálta, egy magasabb, 16 ms-os felső határérték mellett (90%-os CI).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

EGFR-mutációpozitív NSCLC adjuváns kezelése, kiegészítő kemoterápiás kezelés mellett vagy anélkül – ADAURA

A TAGRISSO teljes tumorreszekción átesett EGFR-mutációt hordozó (Ex19del vagy L858R), előzetesen adjuváns kemoterápiában részesülő vagy nem részesülő, NSCLC-betegek adjuváns kezelése során mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban bizonyították (ADAURA).

A beválasztott, AJCC- (American Joint Commission on Cancer [AJCC] 7. kiadás) besorolás szerint IB-IIIa stádiumú, reszekálható daganattal diagnosztizált betegek biopsziás vagy műtéti mintáiban az EGFR-mutációk (Ex19del vagy L858R) jelenlétét cobas EGFR-mutációs teszt alkalmazásával igazolták egy központi laboratóriumban.

A betegeket a műtét utáni felépülést követően standard adjuváns kemoterápia mellett randomizálták 1:1 arányban a TAGRISSO- (n=339, 80 mg per os, naponta egyszer) vagy a placebo- (n=343) csoportba. Az adjuváns kemoterápiában nem részesülő betegeket a műtétet követően 10 héttel, míg az adjuváns kemoterápiás kezelést kapó betegeket a műtét után 26 héttel randomizálták. A randomizációt az EGFR-mutáció típusa (Ex19del vagy L858R), etnikai hovatartozás (ázsiai, nem ázsiai) és a daganat percutan transthoracalis tübiopsziából (pTNM) (IB vagy II vagy IIIa) származó mintából az AJCC 7. kiadása szerint meghatározott stádiuma alapján stratifikálták. A terápiát relapszusig, elfogadhatatlan mértékű toxicitásig vagy 3 évig folytatták.

A fő hatásossági végpont a II és IIIa stádiumú betegcsoportban a vizsgáloi értékelés szerinti betegségmentes túlélés volt (DFS). A vizsgáloi értékelés szerinti DFS az IB-IIIa stádiumú betegcsoportban (teljes populáció) kiegészítő hatásossági végpont volt. További kiegészítő hatásossági végpontokként a DFS-arányt, a teljes túlélést (OS), az OS arányát és az egészséggel összefüggő életminőségben (HRQoL) az SF-36 skálán bekövetkező romlásig eltelt időt vizsgálták.

A teljes populáció demográfiai és betegségjellemzői a beválasztás időpontjában a következők voltak: medián életkor 63 év (tartomány: 30–86 év), ≥ 75 éves kor (11%), nő (70%), ázsiai (64%), soha nem dohányzott (72%), Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO) teljesítményszűrés 0 (64%) vagy 1 (36%), IB stádium (31%), II stádium (34%) és IIIa stádium (35%). Az EGFR- mutációs státuszt illetően, 55%-uk az exon 19 deléció, 45%-uk pedig az exon 21 L858R szubsztitúciós mutációt hordozta; ezekkel egyidejűleg 9 betegnél (1%) egy de novo T790M mutáció is kimutatható volt. A randomizáció előtt a betegek többsége (60%) adjuváns kemoterápiában (26% IB; 71% IIA; 73% IIB; 80% IIIa) részesült. Az elemzés időpontjában 205 (61%) beteg kezelése még folyamatban volt; a 3-éves kezelési időszakot teljesítő 73 (11%) beteg közül 40 (12%) volt az ozimertinib-karban és 33 (10%) volt a placebo-karban.

A TAGRISSO-csoportban 37 betegnél jelentkezett relapszus. A relapszus leggyakrabban a tüdőben (19 beteg), a nyirokcsomókban (10 beteg) és a központi idegrendszerben (CNS) (5 beteg) volt megfigyelhető. A placebo-csoportban relapszus 157 betegnél jelentkezett, leggyakrabban a tüdőben (61 beteg), a nyirokcsomókban (48 beteg) és a központi idegrendszerben (34 beteg).

Az ADAURA vizsgálat igazolta, hogy a TAGRISSO a II-IIIa stádiumú betegekben a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan csökkentette a relapszus vagy az elhalálozás kockázatát. Hasonló eredményeket figyeltek meg az IB-IIIa stádiumú betegcsoportban is. A teljes túlélésre (OS) vonatkozó

adatok feldolgozottsági foka a DFS-elemzés időpontjában alacsony volt. Az ADAURA vizsgáloi értékelés szerinti hatásossági eredményeit a 3. táblázat összegzi.

3. táblázat: Az ADAURA vizsgáloi értékelés szerinti hatásossági eredményei

	II-IIIa stádiumú populáció		IB-IIIa stádiumú populáció	
Hatásossági paraméter	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
Betegségmentes túlélés				
Események száma (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Betegség kiújulása (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Halál (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Medián, hónap (95%-os CI)	NC (38,8; NC)	19,6 (16,6; 24,5)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0; 35,0)
HR (99,06%-os CI); P-érték	0,17 (0,11; 0,26); <0,0001 ^a		0,20 (0,14; 0,30); <0,0001 ^b	
DFS-arány 12 hónapnál (%) (95%-os CI)	97 (94; 99)	61 (54; 67)	97 (95; 99)	69 (63; 73)
DFS-arány 24 hónapnál (%) (95%-os CI)	90 (84; 93)	44 (37; 51)	89 (85; 92)	52 (46; 58)
DFS-arány 36 hónapnál (%) (95%-os CI) ^{c, d}	78 (65; 87)	28 (19; 38)	79 (69; 86)	40 (32; 48)

HR =relatív hazard; CI=konfidenciaintervallum; NC=nem kiszámítható

DFS-eredmények a vizsgáloi értékelés szerint

HR < 1 a TAGRISSO-nak kedvez

A DFS-re vonatkozó medián követési időtartam 22,1 hónap volt a TAGRISSO-t kapó, 14,9 hónap volt a placebo-t kapó (II-IIIa stádiumú populáció) és 16,6 hónap volt a placebo-t kapó (IB-IIIa stádiumú populáció) betegeknél.

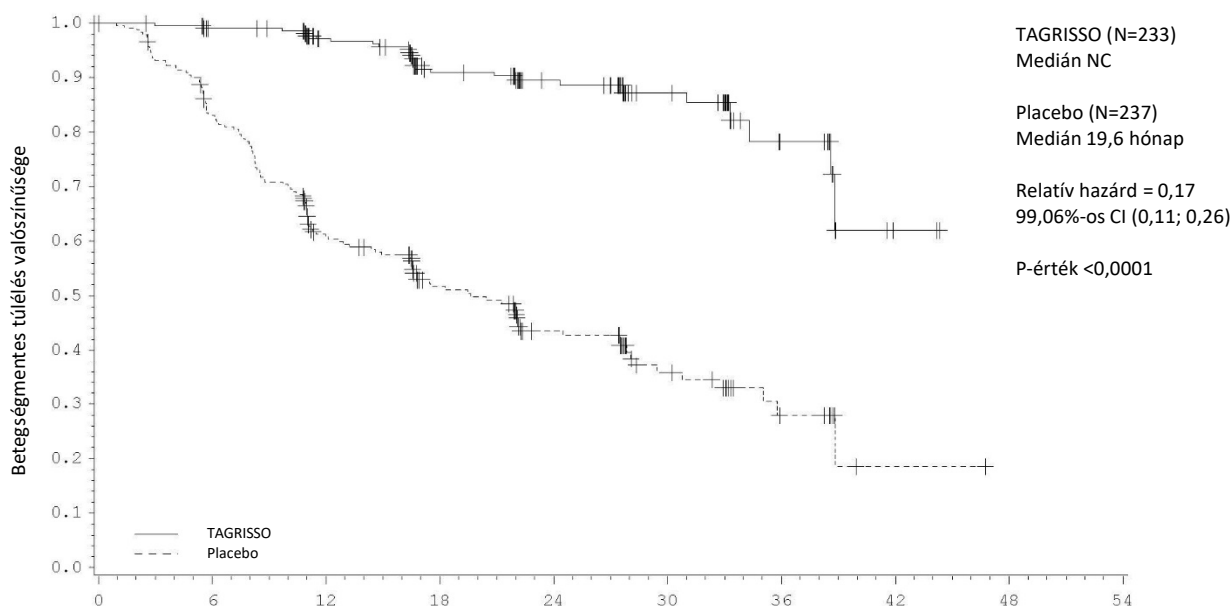
^a Időközi elemzésben (33%-os feldolgozottság) a statisztikai szignifikancia eléréséhez adjusztált p < 0,0094.

^b Időközi elemzésben (29%-os feldolgozottság) a statisztikai szignifikancia eléréséhez adjusztált p < 0,0088.

^c A kockázati csoportba sorolt betegek száma 36 hónap után az ozimertinib-karban 18, a placebocarban 9 volt (II-IIIa stádiumú populáció).

^d A kockázati csoportba sorolt betegek száma 36 hónap után az ozimertinib-karban 27, a placebocarban 20 volt (IB-IIIa stádiumú populáció).

1. ábra: A vizsgálati értékelés szerinti betegségmentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi a II-IIIa stádiumú betegeknél



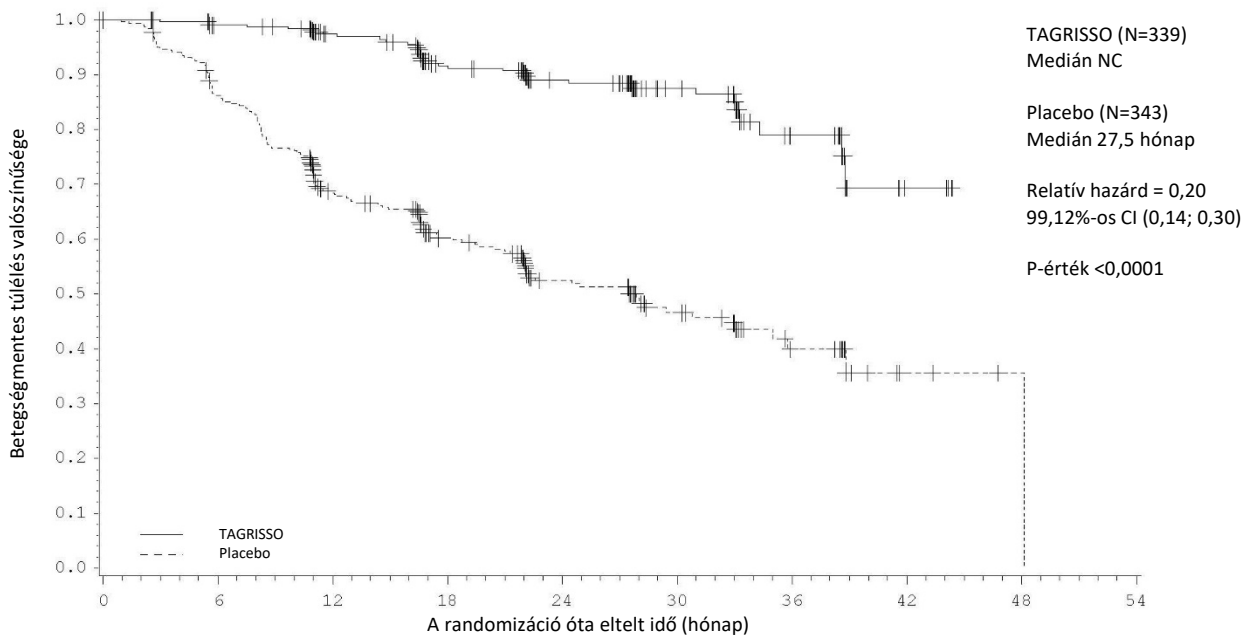
	A randomizáció óta eltelt idő (hónap)									
Veszélyeztetett betegek száma	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0	0
Placebo	237	190	127	82	51	27	9	1	0	0

+ Cenzúrázott betegek.

Az ábra alján lévő értékek a veszélyeztetett betegek számát mutatják.

NC = Nem kiszámítható.

2. ábra: A vizsgálati értékelés szerinti betegségmentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi IB-IIIa stádiumú betegeknél (teljes populáció)



	A randomizáció óta eltelt idő (hónap)									
Veszélyeztetett betegek száma	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
TAGRISSO	339	313	272	208	138	74	27	5	0	0
Placebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1	0

+ Cenzúrázott betegek.
Az ábra alján lévő értékek a veszélyeztetett betegek számát mutatják.
NC = Nem kiszámítható.

A DFS meghosszabbítását illetően a TAGRISSO-kezelés előnye a placeboval szemben az összes predefiniált alcsoport-elemzésben kimutatható volt, beleértve az etnikai hovatartozás, életkor, nem és az EGFR-mutáció típusa (Ex19Del vagy L858R) szerinti elemzéseket.

A központi idegrendszeri DFS (központi idegrendszeri relapszusig vagy halálozásig eltelt idő) feltáró elemzése szerinti HR a teljes populációban (IB-IIIa stádium) a TAGRISSO-csoportban 0,18 (95%-os CI: 0,10; 0,33; $p < 0,0001$) volt a placebohoz képest.

Betegek által jelentett kimenetek

Az egészséggel összefüggő életminőséget (HRQL) az ADAURA vizsgálatban a Short Form (36) Health Survey 2. verziójú (SF-36v2) kérdőív alapján értékelték. Az SF-36v2 kérdőív kitöltésére a randomizálás után 12 héttel, 24 héttel, majd ezt követően a kezelés befejezéséig vagy felfüggesztéséig 24 hetenként került sor. Összességében, a HRQL mindkét karon 30 hónapon keresztül változatlan maradt, ezalatt a II-IIIa stádiumú alcsoportba sorolt betegek legalább 70%-ánál nem jelentkezett klinikailag jelentős életminőség-csökkenés vagy halál az SF-36 fizikai aktivitás (70% a TAGRISSO-csoportban vs. 76% a placebo csoportban), illetve mentális egészség skáláján (70% a TAGRISSO-csoportban vs. 71% a placebo csoportban).

Korábban nem kezelt, EGFR-mutációpozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC – FLAURA

A TAGRISSO EGFR-mutációpozitív, lokálisan előrehaladott, kuratív műtétre vagy sugárkezelésre nem reagáló, vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő, és az előrehaladott betegségre korábban szisztémás kezelést nem kapó betegek kezelése során mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos vizsgálatban (FLAURA) igazolták. Követelmény volt, hogy a betegek daganatszövet mintáiban a két gyakori, az EGFR TKI szenzitivitással ismert összefüggő EGFR-mutáció (Ex19del vagy L858R) egyike jelen legyen, amit helyben vagy központilag végzett vizsgálattal azonosítottak.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták TAGRISSO-ra ($n = 279$, 80 mg *per os*, naponta egyszer) vagy EGFR TKI komparátorra ($n = 277$; gefitinib 250 mg *per os*, naponta egyszer vagy erlotinib 150 mg, *per os*, naponta egyszer). A randomizációt az EGFR-mutáció típusa (Ex19del vagy L858R) és az etnikai hovatartozás (ázsiai vagy nem ázsiai) szerint stratifikálták. A betegek a vizsgált kezelést a terápiával szembeni intoleranciáig, vagy addig kapták, amíg a vizsgálatot végző úgy nem döntött, hogy a betegnél a kezelésnek nincs további kedvező klinikai hatása. Az EGFR TKI komparátort kapó betegeknél a progressziót követően megengedett volt a TAGRISSO-ra nyílt elrendezésben történő átállítás, feltéve, hogy a vizsgált daganatminták T790M-mutációpozitívak voltak. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgálatot végző szerint értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt.

A teljes vizsgálati populáció kiindulási demográfiai és betegség jellemzői az alábbiak voltak: medián életkor 64 év (szélső értékek: 26–93 év), ≥ 75 éves kor (14%), nő (63%), fehér bőrű (36%), ázsiai (62%), soha nem dohányzott (64%), Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO) teljesítmény státusz 0 vagy 1 (100%), metasztatikus csontbetegség (36%), extrathoracicus viscerális metastasisok (35%), központi idegrendszeri metastasisok (21%, beazonosítva a központi idegrendszeri lézió helyével a vizsgálat megkezdésekor, az anamnézissel és/vagy a központi idegrendszeri metastasisok korábbi műtétével és/vagy korábbi sugárkezelésével).

A TAGRISSO az EGFR TKI komparátorhoz képest a progressziómentes túlélés klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását mutatta (sorrendben medián 18,9 hónap és 10,2 hónap,

HR = 0,46, 95%-os CI: 0,37; 0,57; $p < 0,0001$). A FLAURA vizsgálatot végző értékelése szerinti hatásossági eredményeit a 4. táblázat foglalja össze, és a progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbét a 3. ábra mutatja. A teljes túlélés végső analízise (az adatok érettsége 58%-os) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott 0,799-es HR mellett (95,05%-os CI: 0,641; 0,997), valamint a TAGRISSO-t kapó betegeknél klinikailag jelentős mértékben megnőtt az átlagos túlélés az EGFR TKI komparátor kezelésben részesülőkhöz képest (4. táblázat és 4. ábra). A TAGRISSO-val kezelt betegek nagyobb aránya élt a 12., 18., 24. és 36. hónapban (sorrendben 89%, 81%, 74% és 54%), mint az EGFR TKI komparátorral kezelt betegek (sorrendben 83%, 71%, 59% és 44%). A progressziót követő végpontok analízise azt igazolta, hogy a progressziómentes túlélésben mutatkozó kedvező hatás a későbbi kezelési vonalak alatt is fennmaradt.

4. táblázat: A FLAURA hatásossági eredményei a vizsgálatot végző értékelése szerint

Hatásossági paraméter	TAGRISSO (N = 279)	EGFR TKI komparátor (gefitinib vagy erlotinib) (N = 277)
Progressziómentes túlélés		
Az események száma (az adatok 62%-os érettsége)	136 (49)	206 (74)
Medián, hónapok (95%-os CI)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95%-os CI); P-érték	0,46 (0,37; 0,57); $P < 0,0001$	
Teljes túlélés		
A halálozások száma (az adatok 58%-os érettsége)	155 (56)	166 (60)
Medián OS, hónapokban (95%-os CI)	38,6 (34,5; 41,8)	31,8 (26,6; 36,0)
HR (95,05%-os CI); P-érték	0,799 (0,641; 0,997); $P = 0,0462$ †	
Objektív válaszadási arány (ORR)*¹		
A válaszreakciók száma (n), válaszadási arány (95%-os CI)	223 80% (75; 85)	210 76% (70; 81)
Esélyhányados (95%-os CI); P-érték	1,3 (0,9; 1,9); $P = 0,2421$	
A válaszreakció időtartama (DoR)*		
Medián, hónapok (95%-os CI)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)

Második PFS, az első rákövetkező kezelés elkezdése után (PFS2)		
Második progressziót mutató betegek száma (%)	73 (26)	106 (38)
Medián PFS2, hónap (95%-os CI)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,0; NC)
HR (95%-os CI) ; P-érték	0,58 (0,44; 0,78); P = 0,0004	
A randomizációtól az első rákövetkező kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő (TFST)		
Azoknak a betegeknek a száma, akiknek volt rákövetkező kezelésük, vagy meghaltak (%)	115 (41)	175 (63)
Medián TFST, hónap (95%-os CI)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (95%-os CI) ; P-érték	0,51 (0,40; 0,64); P < 0,0001	
A randomizációtól a második rákövetkező kezelésig vagy a halálozásig eltelt idő (TSST)		
Azoknak a betegeknek a száma, akiknek volt második rákövetkező kezelésük, vagy meghaltak (%)	75 (27)	110 (40)
Medián TSST, hónap (95%-os CI)	NC (NC; NC)	25,9 (20,0; NC)
HR (95%-os CI); P-érték	0,60 (0,45; 0,80); P = 0,0005	

HR = relatív házárd; CI = konfidenciaintervallum, NC = nem számítható,

A PFS-, ORR-, DoR- és PFS2-eredmények a vizsgálatot végző értékelése szerinti RECIST-en (válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknel) alapulnak.

*Nem megerősített válaszadáson alapul

A medián követési időtartam 15,0 hónap volt a TAGRISSO-t kapó betegeknél, és 9,7 hónap volt az EGFR TKI komparátort kapó betegeknél.

A túlélési idő követésének mediánja 35,8 hónap volt a TAGRISSO-t kapó betegeknél, és 27,0 hónap volt az EGFR TKI komparátort kapó betegeknél.

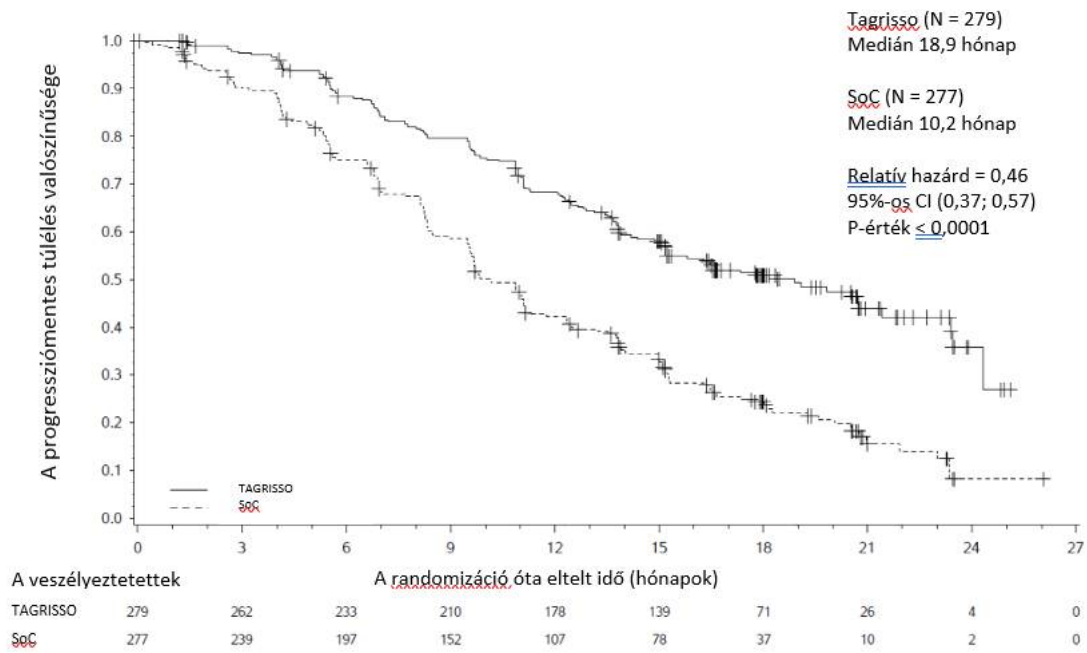
A PFS-, ORR-, DoR-, PFS2-, TFST- és TSST-eredmények a 2017. június 12-i adatátvitelből származnak. Az OS-eredmények a 2019. június 25-i adatátvitelből származnak.

A HR <1 a TAGRISSO-nak kedvez, és az esélyhányados >1 a TAGRISSO-nak kedvez.

† Egy időközi analízishez igazítva (az adatok érettsége 25%-os) p-érték <0,0495 volt szükséges a statisztikai szignifikancia eléréséhez

¹ Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés szerinti (Blinded Independent Central Review – BICR) ORR konzisztens volt a vizsgálatot végző értékelése szerinti ORR-rel; a BCIR értékelése szerinti ORR 78% volt (95%-os CI: 73, 83) a TAGRISSO, és 70% volt (95%-os CI: 65, 76) az EGFR TKI komparátor mellett.

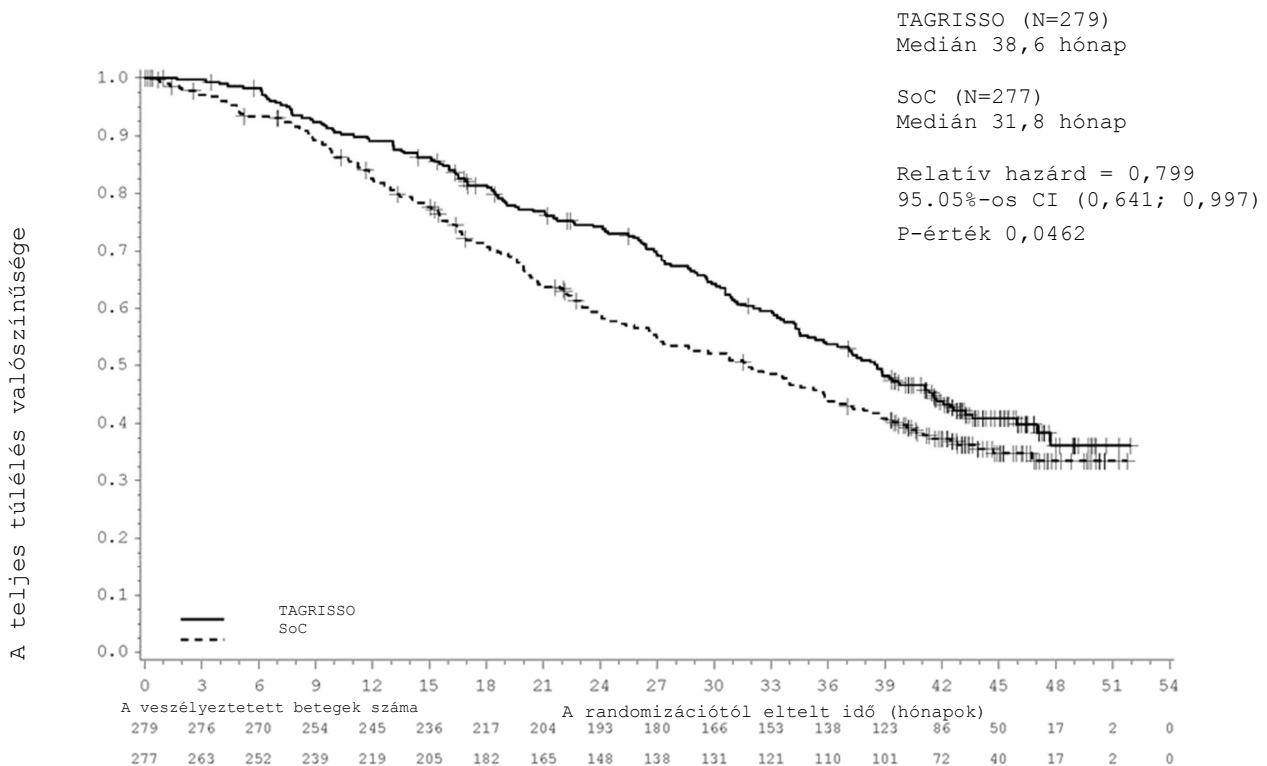
3. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi, a vizsgálatot végzők szerinti értékelés alapján, a FLAURA-ban



+ Cenzúrázott betegek.

Az ábra alján lévő értékek a veszélyeztetett betegek számát mutatják.

4. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi a FLAURA-vizsgálatban



+ Cenzúrázott betegek.

Az ábra alján levő értékek a veszélyeztetett betegek számát mutatják.

A TAGRISSO EGFR TKI komparátorhoz viszonyított, a progressziómentes túlélésben megmutatkozó kedvező hatása az összes, előre meghatározott és elemzett alcsoport esetén konzisztens volt, beleértve az etnikai hovatartozást, az életkort, a nemi hovatartozást, a dohányzásra vonatkozó anamnézist, a központi idegrendszeri metastasisok státuszát a vizsgálatba történő belépéskor, valamint az EGFR-mutáció típusát is (Exon 19 deléción vagy L858R).

Központi idegrendszeri metastasisok hatásossági adatai a FLAURA-vizsgálatban

Azok a központi idegrendszeri metastasisokkal bíró betegek voltak alkalmasak a FLAURA-vizsgálatban történő randomizálásra, akik nem igényeltek szteroidokat, és akiknek a definitív terápia és a szteroidok befejezése után legalább 2 hétig stabil volt a neurológiai státuszuk. Az 556 beteg közül 200 betegnél állt rendelkezésre a vizsgálat megkezdésekor agyi képalkotó vizsgálat. Ezeknek a képalkotó vizsgálatoknak egy, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés szerinti értékelése egy 128/556 (23%) betegből álló, központi idegrendszeri metastasisokkal bíró alcsoportot eredményezett, és ezeket az adatokat az 5. táblázat foglalja össze. A RECIST 1.1 verzió szerinti, központi idegrendszeri hatásosság a FLAURA-vizsgálatban a központi idegrendszeri progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását mutatta (HR = 0,48, 95%-os CI: 0,26; 0,86; P = 0,014).

5. táblázat: Egy, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés szerinti központi idegrendszeri hatásosság a kiindulási agyi képzővizsgálaton központi idegrendszeri metastasisokkal bíró betegeknél, a FLAURA-vizsgálatban

Hatásossági paraméter	TAGRISSO N = 61	EGFR TKI komparátor (gefitinib vagy erlotinib) N = 67
Központi idegrendszeri progressziómentes túlélés¹		
Események száma (%)	18 (30)	30 (45)
Medián, hónapok (95%-os CI)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
HR (95%-os CI) ; P-érték	0,48 (0,26; 0,86); P=0,014	
Progressziómentes központi idegrendszer, és él a 6. hónapban (95%-os CI)	87 (74; 94)	71 (57; 81)
Progressziómentes központi idegrendszer, és él a 12. hónapban (95%-os CI)	77 (62; 86)	56 (42; 68)

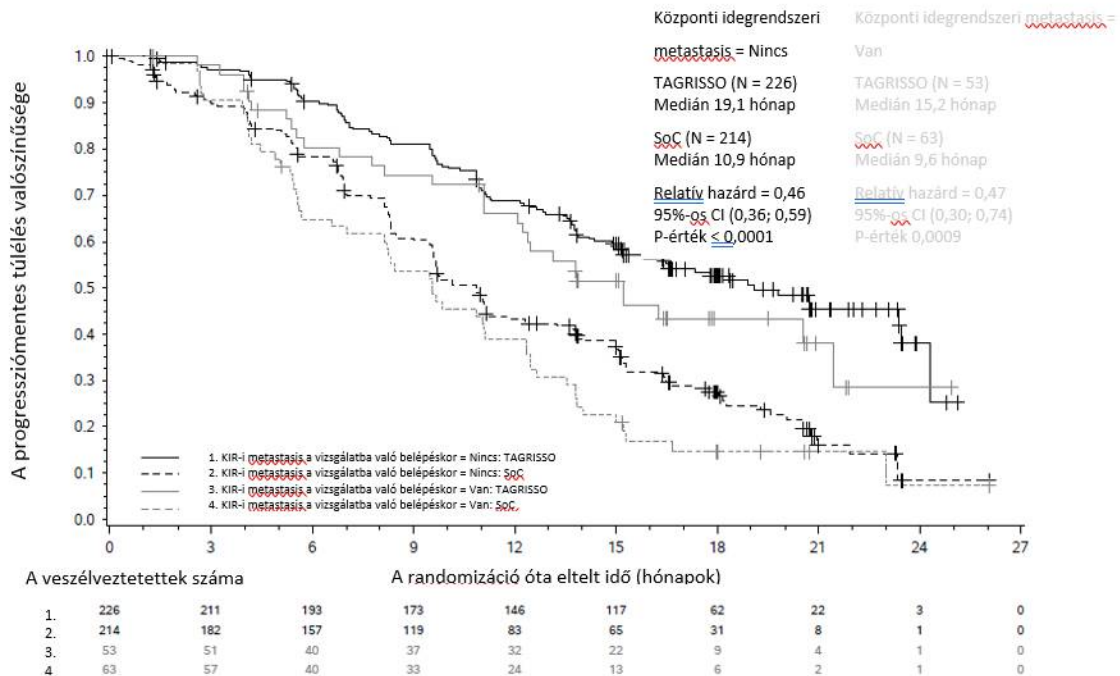
HR = relatív házard; CI = konfidenciaintervallum, NC = nem számítható

A HR <1 a TAGRISSO-nak kedvez, és az esélyhányados >1 a TAGRISSO-nak kedvez.

¹ Egy, az alkalmazott kezelést nem ismerő, a központi idegrendszert értékelő, független központi értékelés által, a RECIST 1.1 verzió szerint meghatározott központi idegrendszeri PFS (a központi idegrendszer mérhető és nem mérhető léziói a vizsgálat megkezdésekor, a BICR szerint) n = 61 a TAGRISSO, és n = 67 az EGFR TKI komparátor esetén; a válaszreakciók nem kerültek megerősítésre.

A központi idegrendszeri metastasisok státusza alapján egy előre meghatározott progressziómentes túlélés alcsoportot (a vizsgálat megkezdésekor a központi idegrendszeri lézió lokalizációjával, az anamnézissel és/vagy a központi idegrendszeri metastasisokra irányuló korábbi műtéttel és/vagy korábbi sugárkezeléssel azonosítottak) hoztak létre a FLAURA vizsgálatban, a vizsgálatba való belépéskor, amit az 5. ábra mutat. Tekintet nélkül a központi idegrendszeri lézió vizsgálatba történő belépéskori státuszára, a TAGRISSO-kar betegeinél a hatásosságban megmutatkozó kedvező hatást igazoltak az EGFR TKI komparátor-kar betegeivel szemben, és kevesebb, új központi idegrendszeri lézió volt a TAGRISSO-karon, mint az EGFR TKI komparátor-karon (TAGRISSO, 11/279 [3,9%], szemben az EGFR TKI komparátorral, 34/277 [12,3%]). Azoknak a betegeknél az alcsoportjában, akiknél nem voltak központi idegrendszeri léziók a vizsgálat megkezdésekor, alacsonyabb volt az új központi idegrendszeri léziók száma a TAGRISSO-karon, mint az EGFR TKI komparátor-karon (sorrendben 7/226 [3,1%], illetve 15/214 [7,0%]).

5. ábra: A vizsgálatot végző értékelése szerinti teljes progressziómentes túlélés, a központi idegrendszeri metastasisok vizsgálatba történő belépése szerinti státusza alapján, Kaplan–Meier-féle pontdiagram (teljes analízis halmaz) a FLAURA-vizsgálatban



+ Cenzúrázott betegek.
 Az ábra alján lévő értékek a veszélyeztetett betegek számát mutatják.

Betegek által jelentett kimenetek

A betegek által jelentett tüneteket és az egészségi állapottal összefüggő életminőséget (health-related quality of life – HRQL) elektronikus úton, az EORTC QLQ-C30 és annak tüdőrák modulja (EORTC QLQ-LC13) alkalmazásával gyűjtötték össze. Az LC13-at kezdetben hetente egyszer alkalmazták az első 6 héten, majd a progresszió előtt és után 3 hetente. A C30-at a progresszió előtt és után 6 hetente értékelték. A vizsgálat megkezdésekor nem észleltek különbséget a betegek által jelentett tünetek, a funkció vagy az egészségi állapottal összefüggő életminőség között a TAGRISSO és az EGFR TKI komparátor (gefitinib vagy erlotinib) karok esetén. Az első 9 hónap alatt a compliance általában magas (≥ 70%), és mindkét kar esetén hasonló volt.

A tüdőrák legfontosabb tüneteinek analízise

A vizsgálat megkezdésétől a legfeljebb 9 hónapon át gyűjtött adatok hasonló javulást mutattak a TAGRISSO- és az EGFR TKI komparátor-csoportok esetén, az öt, előre meghatározott, elsődleges, beteg által jelentett eredmények tekintetében (köhögés, dyspnoe, mellkasi fájdalom, fáradtság és étvágytalanság), és a köhögésben bekövetkezett javulás egy klinikailag releváns, elfogadott határértéket ért el. Legfeljebb a 9. hónapig nem voltak klinikailag jelentős különbségek a betegek által jelentett tünetek között a TAGRISSO- és az EGFR TKI komparátor-csoportok esetén (egy ≥ 10 pontos különbséggel értékelve).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség és a fizikális funkciók javulásának analízise

Mindkét csoportban a legtöbb funkcionális domén és a globális egészségi státusz/egészségi állapottal összefüggő életminőség hasonló javulásáról számoltak be, ami azt mutatja, hogy javult a betegek általános egészségi állapota. Legfeljebb a 9. hónapig nem voltak klinikailag jelentős különbségek a TAGRISSO- és az EGFR TKI komparátor-csoportok között a funkciók vagy az egészségi állapottal összefüggő életminőség esetén.

Korábban már kezelt, T790M-pozitív NSCLC-betegek – AURA3

Egy randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos III. fázisú vizsgálatban (AURA3) bizonyították a TAGRISSO hatásosságát és biztonságosságát lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus T790M NSCLC-ben szenvedő olyan betegek kezelésére, akiknél az EGFR-TKI terápia során vagy után a betegség progressziója jelentkezett. Minden betegnél követelmény volt, hogy EGFR T790M-mutációpozitív nem kissejtes tüdőkarcinómája legyen, amit a kezelés előtt egy központi laboratóriumban COBAS EGFR mutációs teszt elvégzésével azonosítottak a randomizálást megelőzően. A T790M mutáció státuszt is értékelték a szűrés alatt vett plazmamintákból kivont ctDNA felhasználásával. Az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival - PFS) volt, a vizsgálóorvos értékelése alapján. Hatásossági végpontok voltak még az objektív válaszadási arány (objective response rate - ORR), a válaszreakció időtartama (duration of response - DoR) és a teljes túlélés (overall survival - OS), a vizsgálóorvos értékelése alapján.

A betegeket 2:1 (TAGRISSO: platinaalapú kettős kemoterápia) arányban randomizálták a TAGRISSO (n = 279) vagy a platinaalapú kettős kemoterápiás kezelésre (n = 140). A randomizálás rétegzése etnikum alapján történt (ázsiai és nem ázsiai). A TAGRISSO karon lévő betegek naponta egyszer 80 mg TAGRISSO-t kaptak szájon át mindaddig, amíg intolerancia nem jelentkezett a kezeléssel szemben, illetve amíg a vizsgálóorvos úgy nem döntött, hogy a beteg számára a kezelés klinikailag már nem előnyös. A kemoterápia 500 mg/m² pemetrexed és karboplatin AUC5 kombinációjából vagy 500 mg/m² pemetrexed és 75 mg/m² ciszplatin kombinációjából állt, amit minden 21 napos ciklus 1. napján kaptak a betegek, legfeljebb 6 cikluson keresztül. Azoknál a betegeknél, akiknél nem progrediált a betegség a platinaalapú kemoterápia negyedik ciklusa után sem, pemetrexed fenntartó kezelésben részesülhetnek (500 mg/m² pemetrexed minden 21 napos ciklus 1. napján). Azok a kemoterápiás karon levő vizsgálati alanyok, akiknél objektív radiológiai progresszió volt tapasztalható (a vizsgálóorvos szerint, és megerősítve egy független, központi, a képalkotóvizsgálatok eredményeit felülvizsgáló által), lehetőséget kaptak arra, hogy elkezdhessék a TAGRISSO-kezelést.

A teljes vizsgálati populáció kiindulási demográfiai- és betegségjellemzői a következők voltak: medián életkor 62, 75 éves vagy idősebb (15%), nő (64%), fehér (32%), ázsiai (65%), soha nem dohányzott (68%), WHO szerinti teljesítmény státusz 0 vagy 1 (100%). A betegek 54%-ának volt extrathoracalis visceralis metastasisa, amelyből 34% központi idegrendszeri metastasis (a vizsgálat megkezdésekor a központi idegrendszeri lézió helye, kórtörténet és/vagy a központi idegrendszeri metastasisok kezelésére alkalmazott korábbi műtét és/vagy korábbi sugárkezelés alapján azonosítva), valamint 23%-ának májmetastasisa. A betegek 42%-ánál állt fenn metasztatikus csontbetegség.

Az AURA3 vizsgálat a TAGRISSO-val kezelt betegeknél a progressziómentes túlélés kemoterápiához viszonyított, statisztikailag szignifikáns javulását igazolta. Az AURA3 vizsgálat vizsgálóorvos által értékelt hatásossági eredményeit a 6. táblázat foglalja össze, a progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a 6. ábrán látható. A végső OS analízisnél nem tapasztaltak statisztikailag szignifikáns különbséget a kezelési karok között.

6. táblázat: Az AURA3 vizsgálat hatásossági eredményei a vizsgálóorvos értékelése alapján

Hatásossági paraméter	TAGRISSO (N = 279)	Kemoterápia (Pemetrexed/Ciszplatin vagy Pemetrexed/Karboplatin) (N = 140)
Progressziómentes túlélés		
Események száma (feldolgozottság %)	140 (50)	110 (79)
Medián, hónapok (95%-os CI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95%-os CI); P-érték	0,30 (0,23; 0,41); P <0,001	
Teljes túlélés (OS)¹		
Elhalálozások száma (feldolgozottság %)	188 (67,4)	93 (66,4)
Medián teljes túlélés, hónapok (95%-os CI)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (95,56%-os CI); P-érték	0,87 (0,67; 1,13); P=0,277	
Objektív válaszadási arány²		
Válaszok száma, válaszadási arány (95%-os CI)	197 71% (65; 76)	44 31% (24; 40)
Esélyhányados (95%-os CI); P-érték	5,4 (3,5; 8,5); P<0,001	
A válaszreakció időtartama (DoR)²		
Medián, hónapok (95%-os CI)	9,7 (8,3; 1,16)	4,1 (3,0; 5,6)

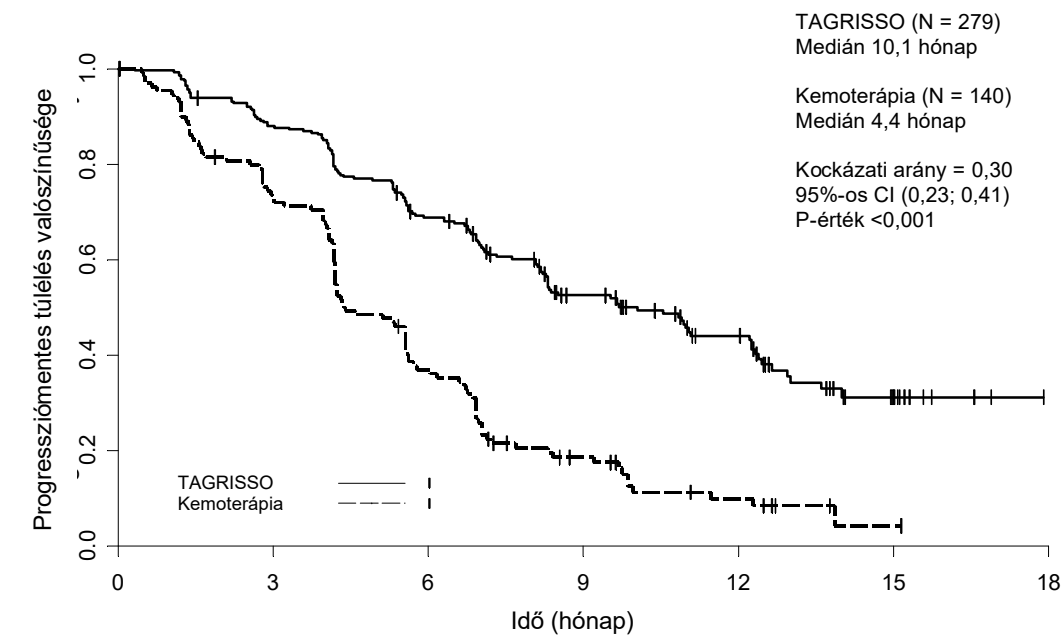
HR = relatív hazard; CI=konfidenciaintervallum; NC=nem kiszámítható; OS=Teljes túlélés

Minden hatásossági eredmény a RECIST-módszer (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) alapján, a vizsgálóorvos által került értékelésre.

¹ A teljes túlélés végső elemzésére az adatok 67%-os feldolgozottságánál került sor. A relatív hazard konfidenciaintervallumát a korábbi időközi analízisekhez igazították. A teljes túlélés-analízist nem korrigálták a keresztezett kezelés várhatóan zavaró hatásaira (a kemoterápia-karon levő 99 beteg [71%] a későbbiekben ozimertinib-kezelést kapott).

² A vizsgálóorvos értékelése alapján meghatározott objektív válaszadási arány és válaszreakció-időtartam eredményei konzisztensek voltak az alkalmazott kezelési elrendezést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) alapján meghatározott eredményekkel; a BICR alapján meghatározott objektív válaszadási arány 64,9% [95%-os CI: 59,0; 70,5] az ozimertinib esetében és 34,3% [95%-os CI: 26,5; 42,8] a kemoterápia esetében; a BICR alapján meghatározott válaszreakció-időtartam 11,2 hónap (95%-os CI: 8,3; NC) volt az ozimertinib esetében és 3,1 hónap (95%-os CI: 2,9; 4,3) a kemoterápia esetében.

6. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a vizsgálóorvos értékelése alapján az AURA3 vizsgálatban



Veszélyeztetettek száma

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

A függőleges jelek cenzorált eseményeket jelölnek

A progressziómentes túlélés szenzitivitási elemzését egy, az alkalmazott kezelési elrendezést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) segítségével végezték. Az eredmények alapján a medián progressziómentes túlélés a TAGRISSO-val kezelt betegeknél 11,0 hónap volt, szemben a kemoterápiával, ahol a medián progressziómentes túlélés 4,2 hónap volt. Jelen analízis kezelési eredményei (HR 0,28; 95%-os CI: 0,20; 0,38) összhangban voltak a vizsgálóorvos értékelése alapján megfigyelttel.

A TAGRISSO-t kapó betegeknél a progressziómentes túlélés (a 0,50-nél kisebb kockázati arányú PFS a TAGRISSO-nak kedvez) klinikailag jelentős javulása konzisztensen megfigyelhető volt a kemoterápiában részesülő betegekhez képest minden előre meghatározott, elemzett alcsoportban, ide értve az etnikum, az életkor, a nem, a korábbi dohányzás és az EGFR mutáció (19. exon deléciónja és L858R) alapján kialakított csoportokat.

Központi idegrendszeri metastasisissal kapcsolatos hatásossági adatok az AURA3 vizsgálatban

Azok a betegek, akiknek tünetmentes, a vizsgálati kezelés kezdetét megelőző legalább 4 hétben szteroid kezelést nem igénylő, stabil agyi metastasisaik voltak, alkalmasak voltak a vizsgálatban való randomizálásra. A RECIST 1.1 verziója alapján végzett központi idegrendszeri-hatásosság BICR szerinti értékelését a 7. táblázat foglalja össze. Az értékelést egy olyan alcsoportban végezték, ahol 116/419 (28%) betegnél központi idegrendszeri-metastasis állapították meg a kiindulási agyi felvételen.

7. táblázat: BICR segítségével értékelt központi idegrendszeri hatásosság olyan betegeknél, akiknél az AURA3 vizsgálatban a kiindulási agyi felvételen központi idegrendszeri metastasis volt megfigyelhető

Hatásossági paraméter	TAGRISSO	Kemoterápia (Pemetrexed/Ciszplatin vagy Pemetrexed/Karboplatin)
Központi idegrendszeri objektív válaszadási arány¹		
Központi idegrendszeri válaszadási arány % (n/N) (95%-os CI)	70% (21/30) (51; 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Esélyhányados (95%-os CI); P-érték	5,1 (1,4; 21); P=0,015	
A központi idegrendszeri válaszreakció időtartama²		
Medián, hónapok (95%-os CI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC; NC)
Központi idegrendszeri betegségkontroll-arány		
Központi idegrendszeri betegség kontroll arány	87% (65/75) (77; 93)	68% (28/41) (52; 82)
Esélyhányados (95%-os CI); P-érték	3 (1,2; 7,9); P=0,021	
Központi idegrendszeri progressziómentes túlélés³		
	n = 75	n = 41
Események száma (% feldolgozottság)	19 (25)	16 (39)
Medián, hónapok (95%-os CI)	11,7 (10; NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95%-os CI); P-érték	0,32 (0,15; 0,69); P=0,004	

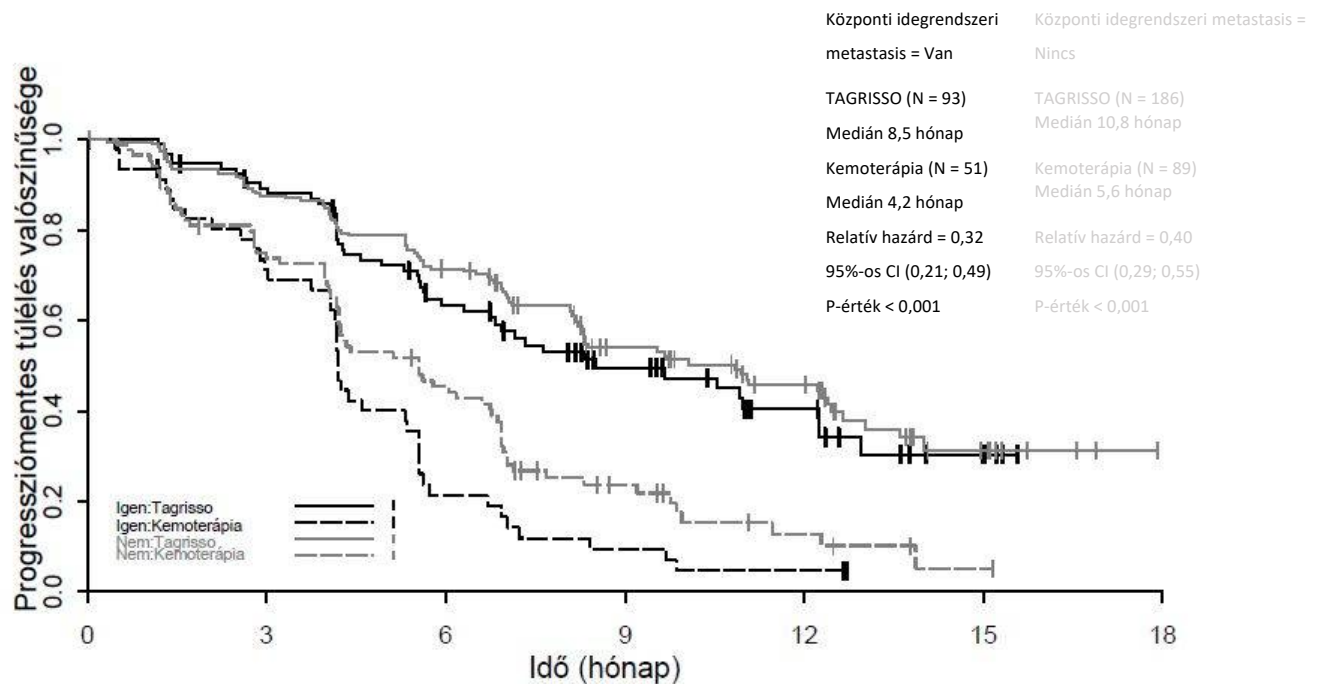
¹ A központi idegrendszeri objektív válaszadási arányt és a válaszreakció időtartamát a RECIST 1.1 verziója alapján a központi idegrendszeri BICR szerint határozták meg, a válaszadás szempontjából értékelhető populációban (a kiinduláskor a BICR által mérhető központi idegrendszeri léziók); n = 30 a TAGRISSO esetében, n = 16 a kemoterápia esetében

² Kizárólag a válaszreakciót mutató betegek alapján; A válaszreakció időtartamát az első dokumentált válaszadás (teljes válasz vagy részleges válasz) dátumától a progresszióig vagy halálig eltelt idővel definiálták; A betegség kontroll arányt a választ (teljes válasz vagy részleges válasz), illetve a betegség 6 hétig vagy annál hosszabb ideig tartó stabilizálódását mutató betegek arányával definiálták.

³ A központi idegrendszeri progressziómentes túlélést a RECIST 1.1 verziója alapján a központi idegrendszeri BICR szerint határozták meg a teljes vizsgálati populáció halmazában (kiinduláskor a BICR által mérhető és nem mérhető központi idegrendszeri léziók); n = 75 a TAGRISSO esetében, n = 41 a kemoterápia esetében. Az 1-nél kisebb HR érték a TAGRISSO-nak kedvez.

A vizsgálatba történő belépéskor megfigyelhető központi idegrendszeri metastasis státuszon alapuló előre meghatározott alcsoport elemzést végeztek a progressziómentes túlélésre vonatkozóan az AURA3 vizsgálatban, amelyet a 7. ábra szemléltet.

7. ábra: A teljes progressziómentes túlélés a vizsgálóorvos értékelése szerint, a vizsgálatba történő belépéskor megfigyelhető központi idegrendszeri metastasis státusz alapján; Kaplan–Meier-görbe (teljes vizsgálati halmaz) az AURA3 vizsgálatban



Az AURA3 vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a TAGRISSO-val kezelt betegeknél a progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns mértékben javult a kemoterápiát kapó betegekhez képest, a vizsgálatba történő belépéskor rögzített központi idegrendszeri metastasisok státuszától függetlenül.

Betegek által jelentett kimenetek

A betegek által jelentett tünetek és HRQL-adatok gyűjtése elektronikus úton, a EORTC QLQ-C30 kérdőív, valamint annak tüdőrákhoz kapcsolódó moduljának (EORTC QLQ-LC13) segítségével történt. Az LC13 kitöltésére kezdetben, az első 6 hétben hetente egyszer, majd a progresszió előtt és után 3 hetente került sor. A C30 kérdőívet a progresszió előtt és után 6 hetente töltötték.

A tüdőrákhoz kapcsolódó legfontosabb tünetek értékelése

A TAGRISSO javította a betegek által jelentett, tüdőrákhoz kapcsolódó tüneteket a kemoterápiához képest az alapján, hogy statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott a kiindulási értékek átlagának változásában a kemoterápiával szemben, a randomizálástól számított teljes 6 hónap során, a 8. táblázatban látható, 5 előre meghatározott, elsődleges, betegek által jelentett tünettel (étvágyvesztés, köhögés, mellkasi fájdalom, dyspnoe és fáradtság) kapcsolatban.

8. táblázat: Ismételt mérés kevert modell (MMRM) – A legfontosabb, tüdőrák okozta tünetek – a kiindulástól számított átlag változás a TAGRISSO-val kezelt betegeknél, a kemoterápiához képest

Karok	Étvágyvesztés		Köhögés		Mellkasi fájdalom		Dyspnoe		Fáradtság	
	TAGRISSO (279)	Kemoterápia (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterápia (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterápia (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterápia (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterápia (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Korr. átlag	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Becsült különbség (95%-os 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-érték	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

A korrigált átlag és a becsült különbség egy ismételt mérés kevert modell (MMRM) vizsgálatból származnak. A modell egy strukturálatlan kovariancia mátrixot használt, és tartalmazza a betegeket, a kezelést, a viziteket, a kezelés-vizit interakciót, a kiindulási tünetpontszámot, valamint a kiindulási tünetpontszám-vizit interakciót.

Az egészséggel összefüggő életminőség és a fizikai státusz javulásának vizsgálata

A TAGRISSO-val kezelt betegeknél jelentősen nagyobb volt az esély az EORTC-C30 kérdőív szerint az általános egészségi státusz és a fizikai státusz 10 vagy annál magasabb pontszámú, klinikailag jelentős javulásának elérésére a kemoterápiához képest, a vizsgálat időtartama alatt. Általános egészségi státusz esélyhányados: 2,11 (95%-os CI: 1,24; 3,67; p=0,007); fizikai státusz esélyhányados: 2,79 (95%-os CI: 1,50; 5,46; p=0,002).

Korábban már kezelt, T790M-pozitív NSCLC-betegek – AURAex és AURA2

Két egykaros, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot, az AURAex (II. fázisú, kiterjesztéses kohorsz, (n = 201)) és az AURA2 (n = 210) vizsgálatot végezték olyan EGFR T790M-mutációpozitív tüdőkarcinómás betegeknél, akiknek az állapota progrediált egy vagy több korábbi szisztémás kezelés alatt, beleértve egy epidermalis növekedési faktor-receptor tirozin kináz inhibitor is. Minden betegnél követelmény volt, hogy EGFR T790M-mutációpozitív nem kissejtes tüdőkarcinómája legyen, amit a kezelés előtt egy központi laboratóriumban COBAS EGFR-mutáció teszt elvégzésével azonosítottak. A T790M-mutáció státuszát is értékelték visszamenőleg a beválogatás alatt vett plazmamintákból kivont ctDNA felhasználásával. Minden beteg TAGRISSO-t kapott, naponta egyszer 80 mg-os dózisban. Az elsődleges hatásossági végpont mérése ebben a két vizsgálatban a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél) 1.1 verziója szerinti objektív válaszadási arány (objective response rate - ORR) alapján történt, amit egy, az alkalmazott kezelési elrendezést nem ismerő, független központi értékelési (BICR) módszer segítségével értékelték. A másodlagos hatásossági végponthoz tartozott a válaszreakció időtartama (Duration of Response - DoR) és a progressziómentes túlélés (Progression-Free Survival - PFS).

A teljes vizsgálati populáció (AURAex és AURA2) kiindulási jellemzői az alábbiak voltak: medián életkor 63 év, a betegek 13%-a volt ≥75 éves, nő (68%), fehér bőrű (36%), ázsiai (60%). Az összes beteg kapott korábban legalább egy vonalbeli kezelést. Harmincegy százalék (31%) (N = 129) kapott korábban egy vonalbeli kezelést (csak EGFR-TKI kezelés), 69% (N = 282) kapott kettő vagy több vonalbeli kezelést. A betegek 72%-a soha nem dohányzott, a betegek 100%-ának volt az Egészségügyi Világszervezet (WHO) szerinti teljesítménystátusza 0 vagy 1. A betegek ötvenkilenc százalékának (59%) volt mellkason kívüli visceralis metastasisa, amelyből 39% központi idegrendszeri metastasis (a kiindulási központi idegrendszeri léziók helye, kórtörténet és/vagy a központi idegrendszeri metastasisok kezelésére alkalmazott korábbi műtét és/vagy korábbi sugárkezelés alapján azonosítva), valamint 29%-ának máj-metastasisa. A betegek negyvenhét

százalékánál (47%) állt fenn metasztatikus csontbetegség. A PFS-utánkövetés medián időtartama 12,6 hónap volt.

A 411, korábban már kezelt, EGFR T790-mutációpozitív betegnél az alkalmazott kezelési elrendezést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR) megállapított teljes objektív válaszadási arány 66% volt (95%-os CI: 61, 71). A BICR által megerősített választ mutató betegeknél a válaszreakció medián időtartama 12,5 hónap volt (95%-os CI: 11,1; NE). A BICR által megállapított objektív válaszadási arány az AURAex vizsgálatban 62% volt (95%-os CI: 55, 68), az AURA2 vizsgálatban pedig 70% (95%-os CI: 63, 77). A medián progressziómentes túlélés 11,0 hónap volt (95%-os CI: 9,6; 12,4).

Ötven százalék feletti, a BICR által megállapított objektív válaszadási arányokat figyeltek meg minden vizsgált, előre meghatározott alcsoportnál, ide értve a kezelési vonalat, az etnikumot, az életkort és a régiót.

A válasz szempontjából értékelhető populációból 85%-nál (223/262) dokumentáltak választ az első vizsgálat alkalmával (6 hét); 94%-nál (247/262) dokumentáltak választ a második vizsgálat alkalmával (12 hét).

A központi idegrendszeri metastasisissal kapcsolatos hatásossági adatok a II. fázisú vizsgálatokban (AURAex és AURA2)

A központi idegrendszeri hatásosság BICR segítségével történő értékelését a RECIST 1.1 verziója szerint végezték egy 50 betegből álló alcsoporton belül (akik a 411 vizsgált beteg közül kerültek ki), akiknél a kiindulási agyi felvételen mérhető központi idegrendszeri metastasist állapítottak meg. A központi idegrendszeri objektív válaszadási arány 54% (27/50 beteg; 95%-os CI: 39,3; 68,2) volt, amelyből 12% teljes válasznak bizonyult.

A *de novo* EGFR T790M-mutációpozitív, nem kissejtes tüdőkarcinómás betegekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a TAGRISSO vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől nem kissejtes tüdőkarcinómában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ozimertinib farmakokinetikai paramétereit egészséges alanyoknál és nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél jellemezték. Populációs farmakokinetikai analízis alapján az ozimertinib látszólagos plazma-clearance-e 14,3 l/óra, a látszólagos eloszlási térfogata 918 l, és a terminális felezési ideje megközelítőleg 44 óra. Az AUC és a C_{max} a 20 mg - 240 mg-os dózistartományban a dózissal arányosan növekedett. Az ozimertinib napi egyszeri adagolása megközelítőleg 3-szoros akkumulációt eredményez, és a dinamikus egyensúlyi állapotú expozíció 15 napos adagolással alakul ki. Dinamikus egyensúlyi állapotban a keringő plazmakoncentrációk a 24 órás adagolási intervallum alatt típusosan egy 1,6-szeres tartományon belül maradtak.

Felszívódás

A TAGRISSO szájon át történő alkalmazást követően az ozimertinib plazma-csúcskoncentrációja 6 (3–24) órás medián (min-max) T_{max} -mal elérésre került, és a betegek egy részénél az első 24 órában több csúcsot is megfigyeltek. A TAGRISSO abszolút biohasznosulása 70% (90%-os CI 67, 73). Egy, 80 mg-ot kapó betegekkél végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálat alapján a táplálék nem változtatja meg klinikailag jelentős mértékben az ozimertinib biohasznosulását (az AUC 6%-kal emelkedik (90%-os CI -5,

19) és a C_{max} 7%-kal csökken (90%-os CI -19, 6)). Olyan egészséges önkénteseknél, akiknél a gyomor pH-ja omeprazol 5 napig tartó adagolása miatt emelkedett volt, a 80 mg-os tabletta adásakor az ozimertinib-expozíció változatlan volt (az AUC és a C_{max} sorrendben 7%-kal és 2%-kal emelkedett), és az expozíciós arányra vonatkozó 90%-os CI a 80–125%-os határon belül maradt.

Eloszlás

Az ozimertinib dinamikus egyensúlyi állapotú becsült átlagos populációs eloszlási térfogata (V_{ss}/F) 918 l, ami a szövetekbe történő extenzív eloszlást jelez. Az ozimertinib *in vitro* plazmafehérje kötődése 94,7% (5,3% szabad). Azt is igazolták, hogy az ozimertinib kovalens módon kötődik a patkány- és a humán plazmafehérjékhez, a humán szérum albuminhoz, a patkány- és a humán hepatocytákhoz.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy az ozimertinib főként a CYP3A4 és a CYP3A5 útján metabolizálódik. Azonban a jelenleg elérhető adatok alapján alternatív metabolizációs utak létezését nem lehet teljesen kizárni. *In vitro* vizsgálatok alapján, az ozimertinib szájon át történő alkalmazását követően később 2, farmakológiailag aktív metabolitot (AZ7550 és AZ5104) azonosítottak a preklinikai vizsgálatokban részt vett fajok plazmájában és az emberi plazmában. Az AZ7550 a TAGRISSO-éhoz hasonló farmakológiai profilt mutatott, míg az AZ5104 nagyobb potenciált mutatott mind a mutáns, mind a vad típusú EGFR esetén. Mindkét metabolit lassan jelent meg a plazmában a TAGRISSO betegeknek történő adása után, sorrendben 24 (4-72) óras és 24 (6-72) óras medián (min-max) T_{max} -mal. A humán plazmában az összes radioaktivitás 0,8%-át az anyavegyület ozimertinib, a 0,08%-át és 0,07%-át a két metabolit teszi ki, és a radioaktivitás többsége kovalensen kötődik a plazmaproteinekhez. Az AUC alapján az ozimertinib dinamikus egyensúlyi állapotában mind az AZ5104, mind az AZ7550 geometriai átlag expozíciója megközelítőleg egyaránt 10% volt.

Az ozimertinib fő metabolikus útvonala az oxidáció és a dealkiláció volt. Az összegyűjtött humán vizelet- és székletmintákban legalább 12 összetevőt figyeltek meg, öt összetevő a dózis >1%-át teszi ki, ezek közé tartozik a változatlan ozimertinib, az AZ5104 és AZ7550, amelyek megközelítőleg a dózis 1,9%-át, 6,6%-át és 2,7%-át teszik ki, miközben a ciszteinil melléktermék (M21) és egy ismeretlen metabolit (M25) sorrendben a dózis 1,5%-át és 1,9%-át teszik ki.

In vitro vizsgálatok alapján az ozimertinib a CYP 3A4/5 kompetitív inhibitora, de klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja a CYP1A2-t, 2A6-ot, 2B6-ot, 2C8-at, 2C9-et, 2C19-et, 2D6-ot és 2E1-et. *In vitro* vizsgálatok alapján az ozimertinib klinikailag releváns hepaticus koncentrációkban nem gátolja az UGT1A1-et és UGT2B7-et. Az UGT1A1 intestinalis gátlása lehetséges, de a klinikai hatása nem ismert.

Elimináció

Egyetlen 20 mg-os *per os* adag után a dózis 67,8%-a volt visszanyerhető a székletből (1,2% anyavegyület formájában), miközben az alkalmazott dózis 14,2%-át a vizeletben találták (0,8% anyavegyület formájában), 84 napos mintagyűjtéssel. A változatlan ozimertinib megközelítőleg az elimináció 2%-át teszi ki, 0,8%-kal a vizeletben és 1,2%-kal a székletben.

Kölcsönhatás transzportproteinekkel

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy az ozimertinib nem szubsztrátja az OATP1B1-nek és az OATP1B3-nak. *In vitro* az ozimertinib klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja az OAT1-et, OAT3-at, OATP1B1-et, OATP1B3-at, és a MATE2K-t.

In vitro vizsgálatok alapján az ozimertinib a P-gp és a BCRP szubsztrátja, de kezelési dózistartományban klinikailag jelentős gyógyszerkölcsonhatások nem valószínűsíthetőek. *In vitro* adatok alapján az ozimertinib a BCRP és a P-gp inhibitora (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Egy populációs farmakokinetikai analízisben (n = 1367) nem azonosítottak klinikailag jelentős összefüggéseket a várható dinamikus egyensúlyi állapotú expozíció (AUC_{ss}) és a betegek életkora (tartomány: 25–91 év) neme (65% nő), etnikai hovatartozása (beleértve a fehér bőrű, ázsiai, japán, kínai és a nem ázsiai és nem fehér bőrű betegeket), a terápiás vonal, valamint a dohányzási státusza (n=34 jelenleg is dohányzó, n=419 korábban dohányzó) között. A populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a testtömeg egy jelentős kovariáns volt az ozimertinib AUC_{ss} 20%-nál kisebb várható változásával, a 88–43 kg-os testtömegetartományban (95% – 5% kvantilis), a 61 kg-os medián testtömegegre vonatkozó AUC_{ss}-hez képest. A 43 kg alatti és a 88 kg feletti extrém testtömegeket tekintetbe véve az AZ5104 metabolit aránya a 11,8% és 9,6% közötti, miközben az AZ7550 aránya a 12,8% és 8,1% közötti tartományba esett. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a szérumban jelentős kovariánsként azonosították, az ozimertinib AUC_{ss} <30%-os várható változásával a 29–46 g/l-es albumintartományban (95% – 5% kvantilis), a 39 g/l-es medián kiindulási albumin értékre vonatkozó AUC_{ss}-hez képest. Ezeket a testtömeg- vagy kiindulási albuminérték-különbségek miatti expozíció-változásokat nem tartják klinikailag jelentősnek.

Májkárosodás

Az ozimertinib elsősorban a májon keresztül eliminálódik. Egy klinikai vizsgálatban egyszeri 80 mg-os TAGRISSO dózis után, különböző típusú, előrehaladott szolid tumoros, enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A, átlagos pontszám =5,3, n=7) vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B, átlagos pontszám =8,2, n=5) szenvedő betegeknél nem emelkedett az expozíció a normál májfunkcióval (n = 10) rendelkező betegekhez képest. Az ozimertinib AUC és C_{max} geometriai átlagos aránya (90%-os CI) 63,3% (47,3; 84,5) valamint 51,4% (36,6; 72,3) volt enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél és 68,4% (49,6; 94,2), valamint 60,7% (41,6; 88,6) volt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, az AZ5104 metabolitra az AUC és C_{max} 66,5% (43,4; 101,9) valamint 66,3% (45,3; 96,9) volt enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél, és 50,9% (31,7; 81,6) valamint 44,0% (28,9; 67,1) volt a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, összehasonlítva a normál májfunkcióval rendelkező betegek expozíciójával. Populációs farmakokinetikai analízis alapján nem volt összefüggés a májfunkciós markerek (GPT, GOT, bilirubin) és az ozimertinib-expozíció között. A májkárosodásra utaló marker, a szérumban albuminszint hatással volt az ozimertinib farmakokinetikájára. Az elvégzett klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél a GPT- vagy GOT-érték nagyobb volt, mint a normálérték felső határának a 2,5-szerese, vagy ha a malignus alapbetegség miatt nagyobb volt, mint a normálérték felső határának az 5-szöröse, vagy ha az összbilirubin magasabb volt, mint a normálérték felső határának az 1,5-szerese. Százharmincnégy (134), enyhe májkárosodásban szenvedő beteg; 8, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteg és 1216, normális májműködésű beteg farmakokinetikai analízise alapján az ozimertinib-expozíciók hasonlóak voltak. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Egy klinikai vizsgálatban egyetlen 80 mg-os *per os* Tagrisso dózis után a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (kreatinin-clearance 15 ml/perc és kevesebb, mint 30 ml/perc közötti érték; n=7) összehasonlítva az ép vesefunkciójú (kreatinin-clearance nagyobb vagy egyenlő 90 ml/perc; n=8) betegekkel 1,85-szörös AUC-emelkedést (90%-os CI; 0,94; 3,64) és 1,19-szeres C_{max}-emelkedést (90%-os CI: 0,69; 2,07) mutattak ki. Továbbá ötszázkilencvenhárom (593), enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő beteg (kreatinin-clearance 60 ml/perc és kevesebb, mint 90 ml/perc

között); 254, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő beteg (kreatinin-clearance 30 ml/perc és kevesebb, mint 60 ml/perc között); 5, súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance 15 ml/perc és kevesebb, mint 30 ml/perc között) beteg, és 502, ép vesefunkciójú beteg (90 ml/perc vagy annál több) populációsztű farmakokinetikai analízise alapján az ozimertinib-expozíciók hasonlóak voltak. Az olyan betegek, akiknek a kreatinin-clearance kisebb vagy egyenlő 10 ml/perc volt, nem vettek részt a klinikai vizsgálatokban.

Agyi metasztázisokkal rendelkező betegek

A PET-képképző felvételek a [¹¹C]ozimertinib mikrodózisának beadását követően az agyi metasztázisokkal rendelkező EGFR-mutációpozitív NSCLC-betegeken (n=4) és az egészséges önkénteseken (n=7) azt igazolták, hogy az agy-plazma-eloszlás aránya (K_p) hasonló volt. A [¹¹C]ozimertinib gyorsan átjutott a vér-agy-gáton, és homogéne oszlott el az agyállomány minden régiójában mind a betegek, mind az egészséges önkéntesek esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokkal és kutyákkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban megfigyelt főbb vizsgálati eredmények közé tartoztak a cornea epitheliumát érintő atrophias, gyulladós és/vagy degeneratív elváltozások (amiket a szaruhártya áttetszősége és opacitása kísért a kutyáknál végzett szemészeti vizsgálatok alkalmával), valamint a tápcsatornát (beleértve a nyelvet is), a bőrt, a hím és nőstény reprodukciós tractusokat érintő atrophias, gyulladós és/vagy degeneratív elváltozások, a lépben észlelt szekunder elváltozásokkal. Ezek a vizsgálati eredmények olyan plazmakoncentrációk mellett fordultak elő, amelyek a betegeknel 80 mg-os terápiás dózis mellett észlelnél alacsonyabbak voltak. Az 1 hónapos adagolás után jelenlévő eltérések az adagolás abbahagyása utáni 1 hónapon belül – egyes szaruhártya-elváltozások részleges gyógyulásának kivételével – nagyrészt reverzibilisek voltak.

A 104 hetes patkánykarcinogenitási vizsgálatban a napi egyszeri 80 mg-os javallott terápiás dózis mellett a humán AUC 0,2-szeresének megfelelő expozíciónál a lencsefüggesztő rostok degenerációját mutatták ki. A lencse opacitását a vizsgálat 52. hetén észlelték először, ennek előfordulása és súlyossága az adagolás időtartamának növekedésével fokozódott. Ezen eredmények klinikai relevanciája nem zárható ki.

Az ozimertinib átjutott az ép vér-agy-gáton makákónál (intravénás adagolás mellett), patkánynál és egereknél (*per os* adagolás mellett).

A nem klinikai adatok azt mutatják, hogy az ozimertinib és annak metabolitjai (AZ5104) gátolják a h-ERG-csatornát, és a QTc-szakasz-megnyúlást előidéző hatás nem zárható ki.

Az ozimertinib nem okozott genetikai károsodást az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban. Az ozimertinib 26 héten keresztül orálisan adagolva Tg rasH2 transzgenikus egerekben nem mutatott karcinogén potenciált.

A 104 hetes patkánykarcinogenitási vizsgálatban a napi egyszeri 80 mg-os javallott terápiás dózis mellett az AUC 0,2-szeresének megfelelő expozíciónál proliferatív vascularis léziók (angiomasus hyperplasia és haemangioma) megnövekedett előfordulását figyelték meg a mesenterialis nyirokcsomókban, ami humán vonatkozásban valószínűleg nem releváns.

Reproduktív toxicitás

Degeneratív elváltozások voltak jelen a legalább 1 hónapos ozimertinib-expozíciónak kitett patkányok és kutyák heréiben, és csökkent fertilitás volt a hím patkányoknál a 3 hónapos ozimertinib-expozíció után. Ezeket az eltéréseket klinikailag releváns plazmakoncentrációk mellett észlelték. A herék 1 hónapos adagolás után észlelt patológias eltérései patkányoknál reverzibilisek voltak. Ugyanakkor ezeknek a lézióknak a reverzibilitásával kapcsolatos határozott állítást kutyákra vonatkozóan nem lehet tenni.

Állatkísérletek alapján az ozimertinib-kezelés károsíthatja a nőtények fertilitását. Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban az anoestrus, az ovariumokban a corpora lutea degeneratio, valamint az uterus és a vagina epithelium borítása elvékonyodásának emelkedett előfordulási gyakoriságát észlelték a legalább 1 hónapig klinikailag releváns plazmakoncentrációknak megfelelő ozimertinib-expozíciónak kitett patkányoknál. Az ovariumok 1 hónapos adagolás után észlelt eltérései reverzibilisek voltak. Patkányokkal végzett nőtényfertilitási vizsgálatban 20 mg/ttkg/nap ozimertinib alkalmazásának (körülbelül egyenértékű a javasolt napi 80 mg-os klinikai dózissal) nem volt hatása a nemi ciklusra, vagy arra, hogy hány nőtény lett vemhes, de korai embrionális halálozást okozott. Ezek az eltérések egy hónapos gyógyszerelhagyást követően reverzibilitást mutattak.

Egy patkányokkal végzett, módosított embryofetalis fejlődési vizsgálatban az ozimertinib embryolethaltást okozott, amikor az embrionális implantáció előtt vemhes patkányoknak adták. Ezeket a hatásokat az anya által tolerált 20 mg/ttkg-os dózis mellett észlelték, ahol az expozíció a javasolt, napi 80 mg-os adag melletti humán expozícióval egyenértékű volt (a teljes AUC alapján). Az organogenesis alatti 20 mg/ttkg-os és nagyobb dózissal történt expozíció csökkent magzati testtömeget idézett elő, de nem okozott a külső vagy a visceralis foetalis morfológiára gyakorolt mellékhatásokat. Amikor az ozimertinibet vemhes nőtény patkányoknak adták a gesztáció, majd a korai laktáció alatt, kimutatható ozimertinib- és metabolitjai expozíció volt a szoptatott kölyköknél, és emellett csökkent a kölykök túlélése és növekedése (20 mg/ttkg-os és nagyobb dózisok mellett).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mannit
Mikrokristályos cellulóz
Alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz
Nátrium-sztearil-fumarát

Tablettabevonat

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum
Sárga vas-oxid (E 172)
Vörös vas-oxid (E 172)
Fekete vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Al/Al adagonként perforált buboréksomagolás. 30 × 1 tablettát tartalmazó kartondoboz (3 buboréksomagolásban).

Al/Al adagonként perforált buboréksomagolás. 28 × 1 tablettát tartalmazó kartondoboz (4 buboréksomagolásban).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1086/001 40 mg, 30 db filmtabletta
EU/1/16/1086/002 80 mg, 30 db filmtabletta
EU/1/16/1086/003 40 mg, 28 db filmtabletta
EU/1/16/1086/004 80 mg, 28 db filmtabletta

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. február 02.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. március 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-15 185 Södertälje
SVÉDORSZÁG

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8. 2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>Engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (PAES): A Tagrisso monoterápiás kezelésként mutatott hatásosságának további igazolása érdekében, az epidermalis növekedésifaktor-receptor- (EGFR)-exon-19-deléciókat vagy exon-21 (L858R) szubsztitúciós mutációkat tartalmazó, IB-IIIa stádiumú, nem kissejtes tüdőkarcinóma (NSCLC) teljes tumorresekciót követő adjuváns kezelésében felnőtteknél, a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az ADAURA-vizsgálat végleges eredményeit.</p>	<p>Q2 2024</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAGRISO 40 mg filmtabletta
ozimertinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg ozimertinib tablettánként (mezilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
28 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1086/001 40 mg, 30 db filmtabletta
EU/1/16/1086/003 40 mg, 28 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tagrisso 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAGRISO 80 mg filmtabletta
ozimertinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg ozimertinib tablettánként (mezilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
28 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1086/002 80 mg, 30 db filmtabletta
EU/1/16/1086/004 80 mg, 28 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tagrisso 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAGRISSO 40 mg tableta
ozimertinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

TAGRISSO 80 mg tableta
ozimertinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

TAGRISSO 40 mg filmtabletta
TAGRISSO 80 mg filmtabletta

ozimertinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TAGRISSO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TAGRISSO szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a TAGRISSO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TAGRISSO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a TAGRISSO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A TAGRISSO az ozimertinib nevű hatóanyagot tartalmazza, ami a proteinkináz-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, melyeket daganatok kezelésére használnak. A TAGRISSO-t a tüdőrák egy nem kissejtes tüdőráknak nevezett formájában szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák. Amennyiben egy vizsgálat kimutatta, hogy az Ön rákos daganatában bizonyos változások (mutációk) vannak egy „EGFR”-nek (epidermális növekedési faktor receptor) nevezett génben, akkor az Ön daganata valószínűleg reagál a TAGRISSO-kezelésre. A TAGRISSO rendelhető Önnek:

- a daganatának teljes eltávolítása után, mint műtét utáni (adjuváns) kezelés vagy
- első gyógyszerként, amit a rákos daganatára kap, ami áttért szervezetének egyéb részeire vagy
- bizonyos esetekben, amennyiben korábban már kezelték egyéb proteinkináz-gátló gyógyszerekkel az Ön rákos daganatát.

Hogyan hat a TAGRISSO?

A TAGRISSO az EGFR blokkolása által hat, és segíthet lassítani vagy megállítani az Ön tüdőrákjának a növekedését. Ugyanakkor a daganat méretének csökkentésében és a daganat műtéti eltávolítást követő kiújulásának megelőzésében is segíthet.

- Amennyiben a TAGRISSO-t a daganat teljes eltávolítása után kapja, azt jelenti, hogy az Ön rákos daganata az EGFR génben hibákat tartalmaz, mint például „exon 19 deléció” vagy „exon 21 szubsztitúciós mutáció”.
- Amennyiben a TAGRISSO az első proteinkináz-gátló gyógyszer, amelyet kap, azt jelenti, hogy az Ön rákos daganata az EGFR génben hibákat tartalmaz, mint például „exon 19 deléció” vagy „exon 21 szubsztitúciós mutáció”.
- Amennyiben az Ön rákos daganata előrehaladt, miközben egyéb proteinkináz-gátló gyógyszerekkel kezelték, azt jelenti, hogy az Ön daganata egy „T790M”-nek nevezett génhibát tartalmaz. Emiatt a hiba miatt egyéb proteinkináz-gátló gyógyszerek már nem használhatnak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a TAGRISSO szedése előtt

Ne szedje a TAGRISSO-t

- ha allergiás az ozimertinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó készítményt szed.

Ha bizonytalan, akkor a TAGRISSO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A TAGRISSO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Ön korábban szenvedett már a tüdők gyulladásában (egy „intersticiális tüdőbetegségnek” nevezett betegség).
- ha bármikor problémája volt a szívével – előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosan követni kívánja az Ön állapotát.
- ha kórtörténetében a szembetegségek szerepelnek.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor ennek a gyógyszernek a szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A gyógyszer szedése alatt azonnal mondja el kezelőorvosának, ha:

- hirtelen köhögéssel vagy lázzal járó nehézlégzése alakul ki.
- a bőre erősen hámlik.
- gyors vagy szabálytalan szívverést, szédülést, könnyűség-érzést, mellkasi fájdalmat, légszomjat tapasztal vagy elájul.
- a szeme erősen könnyezik, érzékennyé válik a fényre, fáj, bevörösödik vagy látása megváltozik. További információkért lásd a 4. pontban a „Súlyos mellékhatások” részt.
- tartós láz, véraláfutás vagy vérzésre való hajlam, fokozott fáradékonyság, sápadtság vagy fertőzés jelentkezik. További információkért lásd a 4. pontban a „Súlyos mellékhatások” részt.

Gyermekek és serdülők

A TAGRISSO-t gyermekeknél vagy serdülőknél nem vizsgálták. Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek vagy 18 éves kor alatti serdülőknek!

Egyéb gyógyszerek és a TAGRISSO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható

készítményeket is. Erre azért van szükség, mert a TAGRISSO befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Néhány más gyógyszer is befolyásolhatja a TAGRISSO hatását.

A TAGRISSO szedése előtt mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a TAGRISSO hatásosságát:

- fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál, – ezeket a görcsrohamok kezelésére alkalmazzák,
- rifabutin vagy rifampicin – ezeket a tüdőbaj (TBC) kezelésére alkalmazzák,
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – egy, a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény.

A TAGRISSO befolyásolhatja, hogy milyen jól hatnak az alábbi gyógyszerek, és/vagy növelheti ezeknek a gyógyszereknek a mellékhatásait:

- rozuvasztatin – a koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák,
- szájon át szedett fogamzásgátló tabletta – terhesség megelőzésére használják,
- boszentán – a tüdőben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák,
- efavirenz és etavirin – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére használják,
- modafinil – alvászavarokban alkalmazzák,
- dabigatran – vérrögképződés megelőzésére alkalmazzák,
- digoxin – szabálytalan szívverés vagy egyéb szívbetegségek esetén alkalmazzák,
- aliszkiren – magas vérnyomás esetén alkalmazzák.

Ha Ön a fent felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, a TAGRISSO szedése előtt mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a megfelelő terápiás lehetőségeket.

Terhesség – nőknek szóló információk

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha a kezelés alatt teherbe esik, azonnal szóljon kezelőorvosának! Kezelőorvosa Önnel együtt el fogja dönteni, hogy folytatnia kell-e a TAGRISSO szedését.
- Ennek a gyógyszernek a szedése alatt nem szabad teherbe esnie! Ha Ön teherbe eshet, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Lásd alább: „Fogamzásgátlás – nőknek és férfiaknak szóló információk”.
- Ha terhességet tervez a gyógyszer utolsó adagjának bevétele után, kérjen tanácsot kezelőorvosától. Erre azért van szükség, mert valamennyi gyógyszer benne maradhat a szervezetében (lásd alább a fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsokat).

Terhesség – férfiaknak szóló információk

- Ha az Ön nőpartnere teherbe esik, miközben Ön ezt a gyógyszert szedi, azonnal mondja el kezelőorvosának.

Fogamzásgátlás – nőknek és férfiaknak szóló információk

Önnek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt.

- A TAGRISSO befolyásolhatja, hogy milyen jól hatnak a szájon át szedett fogamzásgátlók. Beszélje meg kezelőorvosával a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszereket.
- A TAGRISSO átjuthat az ondófolyadékba. Ezért fontos, hogy a férfiak is hatékony fogamzásgátlást alkalmazzanak.

Ezt a TAGRISSO-kezelés befejezése után is folytatnia kell.

- **Nők** – a befejezés után 2 hónapig folytassák a fogamzásgátlást.
- **Férfiak** – a befejezés után 4 hónapig folytassák a fogamzásgátlást.

Szoptatás

A gyógyszer szedésének ideje alatt ne szoptasson! Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy van-e az Ön gyermekére leselkedő veszély.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TAGRISSO nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A TAGRISSO nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a TAGRISSO-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie?

- A javasolt adag minden nap egy 80 mg-os tablettá.
- Ha szükséges, kezelőorvosa naponta egy 40 mg-os tablettára csökkentheti az Ön adagját.

Hogyan kell szedni?

- A TAGRISSO-t szájon át kell szedni. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A tablettát ne törje össze, ne törje ketté, vagy ne rágja össze!
- A TAGRISSO-t minden nap ugyanabban az időben vegye be.
- Ezt a gyógyszert beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha nehezen tudja lenyelni a tablettát, feloldhatja azt vízben:

- Tegye a tablettát egy pohárba.
- Adjon hozzá 50 ml (körülbelül kétharmad tele pohár) szénsavmentes (nem buborékos) vizet – semmilyen más folyadékot ne használjon!
- Keverje meg a vizet, amíg a tablettá igen kicsi darabokra esik szét – a tablettá nem oldódik fel teljesen.
- Azonnal igya meg a folyadékot.
- Hogy biztosan bevegye az összes gyógyszert, alaposan öblítse ki a poharat újabb 50 ml vízzel, és igya meg.

Ha az előírtnál több TAGRISSO-t vett be

Ha a szokásos adagnál többet vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy menjen a legközelebbi kórházba.

Ha elfelejtette bevenni a TAGRISSO-t

Ha elfelejt egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ugyanakkor, ha kevesebb, mint 12 óra van még hátra a következő adagig, hagyja ki az elfelejtett adagot. A következő, szokásos adagját a tervezett időpontban vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a TAGRISSO szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését – előbb beszéljen kezelőorvosával. Fontos, hogy minden nap szedje ezt a gyógyszert, ameddig kezelőorvosa felírja azt Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az alábbi súlyos mellékhatásokat észleli (lásd a 2. pontot is):

- Hirtelen kialakuló, köhögéssel vagy lázzal járó nehézlégzés – ez a tüdők gyulladásának tünete lehet (egy „intersticiális tüdőbetegségnek” nevezett betegség). A legtöbb esetben ez kezelhető, de bizonyos esetekben végzetes kimenetelű. Ha ez a mellékhatás alakul ki Önnél, előfordulhat, hogy kezelőorvosa azt kéri, hagyja abba a TAGRISSO szedését. Ez a mellékhatás gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet.
- Stevens–Johnson-szindróma, ami pirosas, céltáblaszerű foltokként vagy kör alakú foltokban jelentkezik, gyakran a törzs középvonalában található kiütésekkel, bőrhámlással, fekélyekkel a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemben, és láz, valamint influenzaszerű tünetek előzhetik meg. Ez a mellékhatás ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet.
- A szív elektromos aktivitásában bekövetkező változások (QTc-meghosszabbodás), mint a gyors és szabálytalan szívverés, szédülés, bizonytalanságérzés, mellkasi fájdalom, légszomj vagy ájulás. Ez a mellékhatás nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet.
- Könnyezés, fényérzékenység, szemfájdalom, szemvörösség vagy bármilyen látásváltozás. Ez a mellékhatás nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet.
- Aplasztikus anémiának nevezett vérképzőszervi rendellenesség, melyben a csontvelő nem termel új vörsejteket – ezen rendellenességre utaló jelek és tünetek lehetnek a tartós láz, véraláfutás vagy vérzésre való hajlam, csökkent fertőzések elleni védekezőképesség. Ez a mellékhatás ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet.
- A szív elégtelen működése, amikor a szív a szükségesnél kevesebb vért pumpál az erekbe egy szívverés során, melynek következménye lehet légszomj, fáradékonyság, bokaduzzadás (szívelégtelenségre vagy a szív bal kamrájának működészavarára utalnak).

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a fent felsorolt súlyos mellékhatásokat észleli.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Hasmenés – kialakulhat és elmúlhat a kezelés alatt. Mondja el kezelőorvosának, ha a hasmenés nem múlik el, vagy súlyossá válik;
- Bőr- és körömproblémák – a tünetek közé tartozhat a fájdalom, viszketés, a száraz bőr, a bőrkiütés, a bőrpír a kézujj körmök körül. Ez nagyobb valószínűséggel alakul ki a napfénynek kitett területeken. Hidratáló testápoló rendszeres használata a bőrén és a körmein segíthet ezen. Mondja el kezelőorvosának, ha a bőr- vagy körömproblémája súlyosbodik;
- A szájüreg belső nyálkahártyáján kialakuló gyulladás vagy a szájban képződő fekélyek (sztomatitisz);
- Étvágytalanság;
- A fehérvérsejtszám csökkenése (leukocita-, limfocita- vagy neutrofilszám);
- A vérlemezkék számának csökkenése a vérben.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- orrvérzés (episztaxis);
- hajhullás (alopécia);
- kiütések (csalánkiütés) – viszkető, a bőrfelszínből kiemelkedő rózsaszínű vagy piros, kerek foltok, melyek a bőrön bárhol megjelenhetnek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyen mellékhatást tapasztal;
- kéz-láb szindróma – a bőr berepedezésével együtt járó bőrpír, duzzanat, zsibbadó vagy égő érzés a tenyéren és/vagy a talpon;

- a kreatinin nevű vegyület vérszintjének megemelkedése (ez az anyag a szervezetben képződik és a vesén keresztül ürül);
- a kreatin-foszfokináz (izomkárosodás során a vérbe jutó enzim) kóros vérszintjét mutató vérvizsgálati eredmények.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- céltáblaszerű, gyűrűkhöz hasonló elváltozások a bőrön (erythema multiforme-ra utalnak);
- a bőrben található véregek gyulladása. Ez véraláfutások vagy nyomásra sem kifehéredő bőrpír formájában jelenhet meg a bőrön.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- izomgyulladás, ami izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel jár.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a TAGRISSO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP, Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a megbontás jeleit mutatja. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a TAGRISSO?

- A készítmény hatóanyaga az ozimertinib (mezilát formájában). 40 mg vagy 80 mg ozimertinib tablettánként.
- Egyéb összetevők: mannit, mikrokristályos cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz, nátrium-sztearil-fumarát, polivinil-alkohol, titán-dioxid, makrogol 3350, talkum, sárga vas-oxid, vörös vas-oxid, fekete vas-oxid (lásd 2. pont „A Tagrisso nátriumot tartalmaz”).

Milyen a TAGRISSO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A TAGRISSO 40 mg bézs színű, filmbevonatú, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „AZ” és „40” jelzéssel, a másik oldala sima.

A TAGRISSO 80 mg bézs színű, filmbevonatú, ovális, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „AZ” és „80” jelzéssel, a másik oldala sima.

A TAGRISSO 30 × 1 filmtablettát tartalmazó buborécsomagolásban kapható, 3, egyenként 10 tablettás buborécsomagolást tartalmazó dobozba csomagolva.

A TAGRISSO 28 × 1 filmtablettát tartalmazó buborécsomagolásban kapható, 4, egyenként 7 tablettás buborécsomagolást tartalmazó dobozba csomagolva.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 80 90 34100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.