

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

TAGRISSO 40 mg filmuhúðaðar töflur

TAGRISSO 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

TAGRISSO 40 mg töflur

Hver tafla inniheldur 40 mg osimertinib (sem mesylat).

TAGRISSO 80 mg töflur

Hver tafla inniheldur 80 mg osimertinib (sem mesylat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,3 mg af natríum í hverri 40 mg töflu og 0,6 mg af natríum í hverri 80 mg töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

TAGRISSO 40 mg töflur

Ljósbrún, 9 mm, kringlótt, tvíkúpt tafla, með „AZ“ og „40“ ígreypu á annarri hliðinni og hin hliðin er slétt.

TAGRISSO 80 mg töflur

Ljósbrún, 7,25 x 14,5 mm, sporöskjulaga, tvíkúpt tafla, með „AZ“ og „80“ ígreypu á annarri hliðinni og hin hliðin er slétt.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TAGRISSO sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar:

- sem fyrstavsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð, sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum með virkjandi stökkbreytingar í vaxtarþáttarviðtaka í húðþekju (EGFR).
- hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð, sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum og með T790M stökkbreytingu í EGFR.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinslyfjameðferð skal hefja meðferð með TAGRISSO.

Þegar verið er að íhuga notkun TAGRISSO skal ákvarða stöðu EGFR stökkbreytingar úr sýni frá æxli eða plasma með gildaðri prófunaraðferð (sjá kafla 4.4)

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 80 mg osimertinib einu sinni á sólarhring þar til sjúkdómur versnar eða eiturrhif eru óásættanleg.

Ef skammtur af TAGRISSO gleymist á að taka skammtinn nema næsti skammtur sé áætlaður innan 12 klst.

TAGRISSO má taka inn með eða án matar á sama tíma á hverjum sólarhring.

Aðlögun skammta

Þörf getur verið á skammtahléi og/eða skammtaminnkun byggð á einstaklingsbundnu öryggi og þolanleika. Ef skammtaminnkun er nauðsynleg á að minnka skammtinn í 40 mg einu sinni á sólarhring.

Leiðbeiningar um skammtaminnkun vegna eiturrhifa af völdum aukaverkana eru í töflu 1.

Tafla 1 Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir TAGRISSO

Mark-líffæri	Aukaverkun ^a	Skammtabreytingar
Lungu	Millivefsbólga í lungum (ILD)	Hætta á notkun TAGRISSO (sjá kafla 4.4)
Hjarta	QTc-bil lengra en 500 msek. á að minnsta kost 2 aðskildum hjartarafritum	Gerið hlé á meðferð með TAGRISSO þar til QTc-bil er styttra en 481 msek. eða náð upphafsgildi ef upphafsgildi QTc er stærra eða jafnt og 481 msek., hefjið aftur meðferð með minni skammti (40 mg)
	Lenging á QTc-bili með einkennum um verulegar takttruflanir í hjarta	Hætta á notkun TAGRISSO varanlega
Annað	Aukaverkanir af 3. stigi eða hærra	Gerið hlé á meðferð með TAGRISSO í allt að 3 vikur
	Ef aukaverkanir af 3. stigi eða hærra batna í aukaverkanir af 0-2. stigi eftir að hlé hefur verið gert á meðferð með TAGRISSO í allt að 3 vikur	Hefja má meðferð með TAGRISSO að nýju með sama skammti (80 mg) eða minni skammti (40 mg)
	Aukaverkanir af 3. stigi eða hærra sem ekki batna í aukaverkanir af 0-2. stigi eftir að hlé hefur verið gert á meðferð í allt að 3 vikur	Hætta á notkun TAGRISSO varanlega

^a Athugasemd: Alvarleiki aukaverkana er kvarðaður samkvæmt NCI (the National Cancer Institute) CTCEA (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfu 4.0.

QTc: QT bil leiðrétt m.t.t. hjartsláttartíðni

Sérstakir sjúklingahópar

Ekki er þörf á að aðlaga skammta vegna aldurs sjúklings, líkamspýngdar, kyns, kynþáttar og reykingavenjum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Á grundvelli klínískra rannsókna er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A) eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B). Hliðstætt, byggt á lýðgrundaðri (population-based) greiningu lyfjahvarfa, er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildar bílirúbín ≤ efri mörk eðlilegs gildis (ULN) og aspartatamínótransferasa (ASAT) >ULN eða heildar bílirúbín >1,0 til 1,5x ULN og hvaða gildi sem er

á ASAT) eða meðalskertra lifrarstarfsemi (heildar bílirúbín á milli 1,5 til 3 sinnum ULN og hvaða gildi sem er á ASAT). Öryggi og verkun lyfsins hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi er ekki ráðlögð fyrir en frekari upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Byggt á klínískum rannsóknum og þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt til meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Öryggi og verkun lyfsins hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með lokastigs nýrnasjúkdóm [kreatínín úthreinsun (CLCr) minni en 15 ml/mín., reiknuð samkvæmt Cockcroft og Gault jöfnu], eða í skilun. Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og lokastigs nýrnabilun (sjá kafla 5.2).

Börn

Öryggi og verkun TAGRISSO hefur ekki verið staðfest hjá börnum eða unglingum yngri en 18 ára. Engin gögn liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Þetta lyf er til inntöku. Gleypa skal töfluna heila með vatni og ekki má mylja, kljúfa eða tyggja hana.

Ef sjúklingurinn getur ekki gleypst töfluna má fyrst leysa hana upp í 50 ml af vatni án kolsýru. Töfluna á að láta í vatnið án þess að mylja hana og hræra síðan í vatninu þar til hún hefur dreifst og drekka samstundis. Skola á glasið með hálfu glasi af vatni til viðbótar og drekka það strax til að tryggja að engar leifar verði eftir. Ekki má bæta við öðrum vökva.

Ef þörf er á lyfjagjöf í magaslöngu um nasir er sama aðferð notuð nema 15 ml eru notaðir fyrir upphaflegu dreifuna og 15 ml til að skola leifarnar. Gefa á þessa 30 ml af vökva samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda magasondunnar með viðeigandi vatnsskolun. Gefa á dreifuna og leifarnar innan 30 mínútna frá því töflurnar eru settar í vatn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota jóhannesarjurt samhliða TAGRISSO (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mat á stöðu EGFR stökkbreytingar

Þegar verið er að íhuga notkun TAGRISSO sem meðferð við staðbundnu langt gengnu eða með meinvörpum lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð er mikilvægt að jákvæð staða EGFR stökkbreytingar sé ákvörðuð. Nota skal gildaða prófunaraðferð og nota annaðhvort DNA úr æxlisvefjasýni eða æxlis DNA úr blóði (ctDNA) sem fæst úr plasmásýni.

Eingöngu skal nota öflug, áreiðanleg og næm próf sem sannað hafa notagildi sitt til að ákvarða stöðu EGFR stökkbreytinga á DNA úr æxli (úr vefjasýni eða plasmásýni).

Jákvæð niðurstaða EGFR stökkbreytingar með prófi sem annaðhvort byggir á vefjasýni eða plasmásýni bendir til að hægt sé að nota meðferð með TAGRISSO. Hins vegar ef notað er próf sem byggir á ctDNA úr plasmásýni og það er neikvætt er ráðlegt að fylgja því eftir með vefjaprófi þegar það er mögulegt vegna mögulega fálskra neikvæðra niðurstaðna við notkun prófa á plasmásýni.

Millivefslungnasjúkdómur

Greint hefur verið frá alvarlegum, lífshættulegum eða banvænum millivefslungnasjúkdómi eða aukaverkunum sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (svo sem millivefsbólgu í lungum) hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með TAGRISSO í klínískum rannsóknum. Í flestum tilvikum batnaði eða

hvarf sjúkdómurinn þegar meðferð var stöðvuð. Sjúklingar með fyrri sögu um millivefslungnasjúkdóm, millivefslungnasjúkdóm vegna lyfja, millivefsbólgu í lungum vegna geisla sem þurfti að nota meðferð með sterum við eða með einhver merki um virkan millivefslungnasjúkdóm máttu ekki taka þátt í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Greint var frá millivefslungnasjúkdómi eða aukaverkunum sem líkjast millivefslungnasjúkdómi (svo sem millivefsbólgu í lungum) hjá 3,9% og 0,4% voru banvæn hjá 1.142 sjúklingum sem fengu TAGRISSO í FLAURA og AURA rannsóknum. Tíðni millivefslungnasjúkdóms var 10,4% hjá sjúklingum af japönskum kynþætti, 1,8% hjá sjúklingum af asískum kynþætti og 2,8% hjá sjúklingum sem ekki voru asískir (sjá kafla 4.8).

Alla sjúklinga með brátt og/eða óútskýrða versnandi lungnastarfsemi (mæði, hósta, hita) skal skoða vandlega til að útiloka millivefslungnasjúkdóm. Stöðva skal meðferð með lyfinu meðan sjúklingurinn er rannsakaður. Ef sjúklingur greinist með millivefslungnasjúkdóm skal stöðva meðferð með TAGRISSO og hefja skal viðeigandi meðferð eins og þörf er á. Eingöngu má íhuga að hefja meðferð með TAGRISSO aftur eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu hvers og eins sjúklings.

Stevens-Johnson heilkenni

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilfellum Stevens-Johnson heilkennis í tengslum við TAGRISSO meðferð. Áður en meðferð er hafin skal fræða sjúklinga um teikn og einkenni Stevens-Johnson heilkennis. Ef teikn og einkenni Stevens-Johnson heilkennis koma fram skal gera hlé á notkun TAGRISSO eða hætta notkun án tafar.

Lenging á QTc-bili

Lenging á QTc-bili kemur fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með TAGRISSO. Lenging QTc-bils getur leitt til aukinnar hættu á hjartsláttarglöpum slegils (t.d. torsade de pointes) eða skyndilegum dauða. Hvorki var greint frá taktruflunum í FLAURA né í AURA rannsóknum (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með klínískt mikilvæg frávík í takti og leiðni mælt með hjartarafriti í hvíld (t.d. QTc-bil lengra en 470 ms) voru ekki tækir í þessar rannsóknir (sjá kafla 4.8).

Forðast á notkun osimertinibs þegar það er mögulegt hjá sjúklingum með meðfætt langt QT heilkenni. Íhuga skal reglubundið eftirlit með hjartarafritum og blóðsöltum hjá sjúklingum með hjartabilun, óeðlileg blóðsölt eða þeim sem nota lyf sem þekkt er að lengja QTc-bilið. Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem fá QTc-bil lengra en 500 msek. á a.m.k. 2 aðskildum hjartarafritum þar til QTc-bilið er orðið styttra en 481 msek. eða hefur batnað að upphafsgildi ef QTc-bilið er lengra en eða jafnt og 481 msek., hefja á síðan aftur meðferð með TAGRISSO með minni skömmtum eins og lýst er í töflu 1. Hætta á meðferð með osimertinibi varanlega hjá sjúklingum sem fá lengingu QTc-bils ásamt einhverju af eftirfarandi: Torsade de pointes, margbreytilegum sleglahraðtakti, einkennum um alvarlegar taktruflanir.

Breytingar í samdráttarhæfni hjarta

Í klínískum rannsóknum minnkar útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) um 10 prósentustig eða meira og fall um minna en 50% kom fram hjá 3,9% (35/908) sjúklinga sem fengu TAGRISSO og þar sem LVEF var metið í upphafi og að minnsta kosti einu sinni í eftirfylgni. Íhuga skal eftirlit með hjarta, þar með talið mat á LVEF í upphafi og meðan á meðferð stendur, hjá sjúklingum með áhættuþætti hjartasjúkdóma og hjá þeim sem eru með kvilla sem geta haft áhrif á LVEF. Hjá sjúklingum sem fá vísbendingar/einkenni frá hjarta meðan á meðferð stendur skal íhuga eftirlit með hjarta, þar með talið mat á LVEF.

Glærubólga

Tilkynnt var um glærubólgu hjá 0,7% (n=8) þeirra 1.142 sjúklinga sem fengu meðferð með TAGRISSO í FLAURA og AURA rannsóknum. Vísa skal sjúklingum sem fá vísbendingar um og einkenni sem benda til glærubólgu, svo sem bráða eða versnandi: augnbólgu, taramyndun, ljósnæmi, þokusýn, augnverk og/eða rauð augu tafarlaust til sérfræðings í augnlækningum (sjá kafla 4.2, töflu 1).

Aldur og líkamsþyngd

Aldraðir sjúklingar (>65 ára) eða sjúklingar með lága líkamsþyngd (<50 kg) geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir af 3 stigi eða hærra. Ráðlagt er að fylgjast vel með þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Natríum

Lyfið inniheldur < 1 mmól natríum (23 mg) í hverri 40 mg eða 80 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir vegna lyfjahvarfa

Öflugir C3A4 virkjar geta minnkað útsetningu fyrir osimertinibi. Osimertinib getur aukið útsetningu fyrir hvarfefnum viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) og P-glýkópróteins (P-gp).

Virk efni sem aukið geta plasmabéttni osimertinibs

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt fram á að 1. stigs umbrot osimertinibs er fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP3A5. Í klínískri rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum hafði samhliðagjöf með 200 mg af itraconazoli tvisvar á sólarhring (öflugur CYP3A4 hemill), engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir osimertinibi (flatarmál undir ferli (AUC) jókst um 24% og C_{max} minnkaði um 20%). Því eru CYP3A4 hemlar ekki líklegir til að hafa áhrif á útsetningu fyrir osimertinibi. Ekki hafa verið borin kennsl á fleiri umbrotsensím.

Virk efni sem geta dregið úr plasmabéttni osimertinibs

Í klínískri rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum minnkaði AUC osimertinibs við jafnvægi um 78% við samhliðagjöf rifampicins (600 mg á sólarhring í 21 sólarhring). Á svipaðan hátt minnkaði útsetning fyrir umbrotsefni AZ5104 um 82% fyrir AUC og 78% fyrir C_{max} . Ráðlagt er að forðast samhliðanotkun TAGRISSO með öflugum CYP3A virkjum (t.d. fenytoin, rifampicin og carbamazepin). Meðalöflugir CYP3A4 virkjar (t.d. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) geta einnig dregið úr útsetningu fyrir osimertinibi og nota skal þá með varúð eða forðast notkun þeirra ef mögulegt er. Engar klínískar upplýsingar eru fyririggjandi þannig að hægt sé að ráðleggja skammtaáðlögun TAGRISSO. Samhliðanotkun jóhannesarjurtar er frábending (sjá kafla 4.3).

Áhrif virkra efna í lyfjum sem lækka sýrustig í maga á osimertinib

Í klínískri lyfjahvarfarannsókn leiddi samhliðanotkun omeprazols ekki til klínískt mikilvægra breytinga á útsetningu fyrir osimertinibi. Nota má lyf sem breyta sýrustigi í maga samhliða TAGRISSO án allra takmarkana.

Virk efni sem TAGRISSO getur haft áhrif á þéttni í plasma hjá

Byggt á rannsóknum *in vitro* er osimertinib samkeppnishemill á BCRP flutningsprótein.

Í klínískri rannsókn á lyfjahvörfum jókst AUC um 35% og C_{max} um 72% fyrir rosuvastatin við samhliðanotkun TAGRISSO og rosuvastatins (næmt BCRP hvarfefni). Sjúklingar sem nota samhliða lyf þar sem dreifing og brotthvarf er háð BCRP og eru með þröngan lækningarlegan stuðul skulu vera undir nákvæmu eftirliti varðandi einkenni um breyttan þolanleika fyrir lyfinu sem notað er samhliða vegna aukinnar útsetningar meðan verið er að nota TAGRISSO (sjá kafla 5.2).

Í klínískri rannsókn á lyfjahvörfum minnkaði AUC um 9% og C_{max} um 23% fyrir simvastatin við samhliðanotkun TAGRISSO og simvastatins (næmt CYP3A4 hvarfefni). Þessar breytingar eru litlar og ekki líklegar til að vera klínískt marktækar. Klínískar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir með hvarfefnum CYP3A4 eru ólíklegar. Ekki er hægt að útiloka hættu á minnkaðri útsetningu fyrir hormónagetnaðarvörnum.

Í klínískri milliverkanarannsókn á Pregnane X viðtaka (PXR) jók samhliðagjöf TAGRISSO með fexofenadini (P-gp hvarfefni) AUC fexofenadins um 56% (90% CI 35, 79) og C_{max} um 76% (90% CI 49, 108) eftir stakan skammt og AUC um 27% (90% CI 11, 46) og C_{max} um 25% (90% CI 6, 48) við

jafnvægi. Sjúklingar sem nota samhliða lyf þar sem dreifing og brotthvarf er háð P-gp og eru með þröngan lækningarlegan stuðul (t.d. digoxin, dabigatran, aliskiren) skulu vera undir nákvæmu eftirliti varðandi einkenni um breyttan þolanleika vegna aukinnar útsetningar fyrir lyfinu sem notað er samhliða meðan verið er að nota TAGRISSO (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan á meðferð með TAGRISSO stendur. Ráðleggja skal sjúklingum að nota örugga getnaðarvörn í eftirfarandi tímabil eftir að meðferð með lyfinu lýkur: a.m.k. 2 mánuðir hjá konum og 4 mánuðir hjá körlum. Ekki er hægt að útiloka hættu á minnkaðri útsetningu fyrir hormónagetnaðarvörnum.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun osimertinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (fósturdauða, skertan fósturvöxt og nýburadauða, sjá kafla 5.3). Miðað við verkunarhátt og gögn úr forklínískum rannsóknum gæti osimertinib valdið fósturunni skaða þegar lyfið er notað á meðgöngu. Ekki má nota TAGRISSO á meðgöngu nema meðferð með osimertinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort osimertinib eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað osimertinibs eða umbrotsefna þess í móðurmjólk dýra. Þó greindust osimertinib og umbrotsefni þess hjá afkvæmum á spena og áhrif á vöxt afkvæma og lifun komu fram (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með TAGRISSO stendur.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif TAGRISSO á frjósemi hjá mönnum. Niðurstöður úr dýrarannsóknum hafa sýnt að osimertinib hefur áhrif á æxlunarfæri karla og kvenna og gæti skert frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TAGRISSO hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Rannsóknir á sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með EGFR stökkbreytingu

Eftirfarandi upplýsingar endurspeglu útsetningu fyrir TAGRISSO hjá 1.142 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með EGFR stökkbreytingu. Sjúklingarnir fengu 80 mg skammt af TAGRISSO á sólarhring í tveimur slembiröðuðum fasa III rannsóknum (FLAURA, fyrsta val og AURA3, annað val eingöngu), tveimur rannsóknum með stökum armi (AURAex og AURA2, annað val eða síðar) og einni fasa I rannsókn (AURA1, fyrsta val eða síðar) (sjá kafla 5.1). Flestar aukaverkanir voru af 1. eða 2. stigi að alvarleika. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru niðurgangur (49%) og útbrot (47%). Aukaverkanir af 3. og 4. stigi í báðum rannsóknum voru 9,7% og 0,9%, í sömu röð. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TAGRISSO 80 mg einu sinni á sólarhring voru skammtar minnkaðir vegna aukaverkana hjá 2,1% sjúklinganna. Hjá 4,3% var meðferð hætt vegna aukaverkana.

Sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm, millivefslungnasjúkdóm vegna lyfja, geislunarlungnabólgu (radiation pneumonitis), sem þurfti meðferð með sterum eða einhverjar

vísbendingar um klínískt virkan millivefslungnasjúkdóm voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Sjúklingar með klínískt mikilvægan afbrigðileika í hjartslætti og leiðni sem komu fram við hjartarafrit í hvíld (ECG) (t.d. QTc-bil lengra en 470 ms) voru útilokaðir frá þessum rannsóknum. LVEF var metið við skimun og á 12 vikna fresti eftir það.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 2 hefur aukaverkunum verið raðað eftir tíðniflokkum og eftir því sem mögulegt var á grundvelli tíðni sambærilegra aukaverkana í tilkynningum frá sameinuðum upplýsingagrunni frá 1.142 sjúklingum með lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð, með EGFR stökkbreytingu og sem fengu 80 mg af TAGRISSO á sólarhring í FLAURA, AURA3, AURAx, AURA 2 og AURA1 rannsóknum.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt líffæraflokkun MedDRA. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir tíðni, með algengustu aukaverkunina fyrst. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika. Að auki er tíðni hversrar aukaverkunar byggð á CIOMS III flokkun og er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir sem greint var frá í FLAURA og AURA rannsóknum^a

Flokkun eftir líffærum skv. MedDRA	MedDRA heiti	CIOMS lýsing / heildartíðni (öll CTCAE stig) ^b	Tíðni af 3.-4. CTCAE stigi eða hærra
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Millivefs-lungnasjúkdómur ^c	Algengar (3,9%) ^d	1,5%
	Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar (49%)
	Munnbólga	Mjög algengar (20%)	0,2%
Augu	Glærubólga ^e	Sjaldgæfar (0,7%)	0,1%
Húð og undirhúð	Útbrot ^f	Mjög algengar (47%)	0,9%
	Þurr húð ^g	Mjög algengar (33%)	0,1%
	Naglgerðisbólga ^h	Mjög algengar (31%)	0,3%
	Kláði ⁱ	Mjög algengar (17%)	0,1%
	Regnbogaroði ^j	Sjaldgæfar (0,35%)	0%
	Stevens-Johnson heilkenni ^k	Mjög sjaldgæfar (0,02%)	
	Ofnæmisæðabólga ^l	Sjaldgæfar (0,26%)	
Rannsóknaniðurstöður	Lenging QTc-bils ^m	Sjaldgæfar (0,9%)	
(Útkoma byggð á niðurstöðum prófa sýnt sem breytingar á CTCAE stigum)	Fækkun blóðflagna ⁿ	Mjög algengar (54%)	1,6%
	Fækkun hvítra blóðkorna ⁿ	Mjög algengar (68%)	1,5%
	Fækkun eitifruma ⁿ	Mjög algengar (67%)	7,2%
	Fækkun daufkyrninga ⁿ	Mjög algengar (35%)	4,1%

- ^a Gögnum er safnað saman úr FLAURA og AURA (AURA3, AURAex, AURA 2 og AURA1) rannsóknum; aðeins aukaverkanir fyrir sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn skammt af TAGRISSO sem slembiröðuðu meðferðina eru taldar upp.
- ^b NCI (the National Cancer Institute) CTCEA (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 4.0.
- ^c Felur í sér tilvik sem greint var frá innan safnflokkanna: Millivefslungnasjúkdómur, bólga í lungum.
- ^d 5 tilvik (banvæn) af CTCAE 5. stigi voru tilkynnt.
- ^e Felur í sér tilvik sem greint var frá innan safnflokkanna: Glærubólga, depilglærubólga, glærufleiður, glæruþekjugalli.
- ^f Felur í sér tilvik sem greint var frá innan flokksins fyrir aukaverkunina útbrot: Útbrot, almenn útbrot, útbrot með roða, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, útbrot með graftarbólum, kláðaútbrot, vessablöðruútbrot, útbrot tengd hásekkjum (rash follicular), roðapöt, hársliðursbólga, þrymlabólur, húðbólga, húðbólga sem líkist þrymlabólum, lyfjaskinnþroti, húðfleiður.
- ^g Felur í sér tilvik sem greint var frá innan safnflokkanna: Þurr húð, sprungur í húð, vefjaþurrkur, exem, húðþurrkur.
- ^h Felur í sér tilvik sem greint var frá innan safnflokkanna: Kvilli í naglbeði, bólga í naglbeði, sýking í naglbeði, litabreytingar á nöglum, litun í nöglum, naglaröskun, eiturverkun á neglur, visnun nagla, naglasýking, naglarákir, verkur í nöglum, stökkar neglur, naglarlos, naglmisssir, naglmeyra, naglgerðisbólga.
- ⁱ Felur í sér tilvik sem greint var frá innan safnflokkanna: Kláði, útbreiddur kláði, kláði á augnlokum.
- ^j Fjórir af 1.142 sjúklingum í AURA og FLAURA rannsóknum greindu frá regnbogaroða. Einnig hefur verið greint frá regnbogaroða eftir markaðssetningu, þ.m.t. 7 tilvik í eftirlitsrannsókn eftir markaðssetningu (N=3.578).
- ^k Greint var frá einu tilfelli í rannsókn sem var gerð eftir markaðssetningu, og tíðnin kemur úr FLAURA og AURA rannsóknum og rannsókninni eftir markaðssetningu (N=4720).
- ^l Áætluð tíðni. Efri mörk 95% CI fyrir punktmatíð er 3/1142 (0,26%).
- ^m Felur í sér tilvik hjá sjúklingum sem fengu QTcF lengingu >500 ms.
- ⁿ Sýnir tíðni rannsóknaniðurstaðna, ekki tilkynnta aukaverkana.

Öryggisniðurstöður í stökum armi fasa 2 AURAex og AURA2 rannsóknum voru almennt í samræmi við þær sem komu fram í TAGRISSO hópi AURA3. Engin óvænt eiturverkun til viðbótar hefur komið fram og aukaverkanir hafa verið jafnaðar hvað varðar gerð, alvarleika og tíðni.

Lýsing á völdum aukaverknum

Millivefslungnasjúkdómur

Í FLAURA og AURA rannsóknum var tíðni millivefslungnasjúkdóms 10,4% hjá sjúklingum af japönskum kynþætti, 1,8% hjá sjúklingum af asískum kynþætti en ekki japönskum og 2,8% hjá sjúklingum sem ekki voru af asískum kynþætti. Miðgildi tíma þar til millivefslungnasjúkdómur eða aukaverkanir sem líkjast millivefslungnasjúkdómi komu fram var 85 dagar (sjá kafla 4.4).

Lenging á QTc-bili

Af 1.142 sjúklingum í FLAURA og AURA rannsóknum sem fengu meðferð með 80 mg af TAGRISSO reyndust 0,9% (n=10) sjúklinga hafa QTc-bil lengra en 500 msek. og hjá 3,6% sjúklinga (n=41) var aukning frá upphafsgildi QTc lengra en 60 msek. Greining á lyfjahvörfum/lyfhrifum TAGRISSO spáði fyrir um aukningu á lengingu QTc-bils sem væri háð þéttni. Ekki var greint frá taktruflunum sem tengdust QTc-bili í FLAURA og AURA rannsóknum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Áhrif á meltingarfæri

Í FLAURA og AURA rannsóknum var greint frá niðurgangi hjá 49% sjúklinga, af þeim voru 39% tilvika af 1. stigi, 8,0% af 2. stigi og 1,2% af 3. stigi, ekkert tilvikanna var af 4. eða 5. stigi. Minnka þurfi skammta hjá 0,2% sjúklinga og gera þurfti skammtahlé hjá 1,4% sjúklinga. Eitt tilvik (0,1%) leiddi til stöðvun meðferðar. Í FLAURA og AURA3 var miðgildi tíma þar til aukaverkanir komu fram 19 dagar og 22 dagar, talið í sömu röð, og 2. stigs aukaverkanirnar vöruðu í að miðgildi 19 daga og 6 daga, talið í sömu röð.

Áhrif á blóðmynd

Snemmbær lækkun á miðgildi hvíttra blóðkorna, eitilfruma, daufkyrninga og blóðflagna hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá TAGRISSO, en það náði jafnvægi með tímanum og hélst yfir lægri mörkum eðlilegs gildis. Greint hefur verið frá aukaverkunum fækkun hvíttra blóðkorna, eitilfruma, daufkyrninga og blóðflagna, oftast voru tilfellin væg til í meðallagi alvarleg og leiddu ekki til þess að gera þurfti hlé á meðferð.

Aldraðir

Í FLAURA og AURA3 (n=1.142) voru 43% sjúklinga 65 ára og eldri, og 13% 75 ára og eldri. Borið saman við yngri þátttakendur (<65) höfðu fleiri þátttakendur ≥65 ára tilkynnt um aukaverkanir sem leiddu til aðlögunar á skammti rannsóknarlyfs (skammtahlé eða skammtaminnkun) (13,4% samanborið við 7,6%). Tegundir aukaverkana sem tilkynnt var um voru svipaðar óháð aldri. Eldri sjúklingar tilkynntu frekar um aukaverkanir af 3. stigi eða hærra borið saman við yngri sjúklinga (13,4% samanborið við 9,3%). Enginn heildarmunur á virkni sást milli þessara þátttakenda og yngri þátttakenda. Samræmi var í mynstri öryggis og verkunar í greiningunni á fasa 2 AURA rannsóknunum.

Lág líkamspýngd

Sjúklingar sem fengu TAGRISSO 80 mg með lága líkamspýngd greindu oftár frá aukaverkunum af 3. stigi eða hærra (52% samanborið við 35%) og lengingu QTc (14% samanborið við 4%) en sjúklingar með hærri líkamspýngd (≥50 kg).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum á TAGRISSO fékk takmarkaður fjöldi sjúklinga meðferð með sólarhringsskammti allt að 240 mg án skammtatakmarkandi eiturrhifa. Í þessum rannsóknum kom fram aukin tíðni og meiri alvarleiki nokkurra dæmigerðra aukaverkana af völdum EGFR-TKI (fyrst og fremst niðurgangur og húðútbrot) hjá sjúklingum sem voru á meðferð með TAGRISSO 160 mg og 240 mg á sólarhring, samanborið við 80 mg skammtinn. Takmörkuð reynsla er af ofskömmun fyrir slysi hjá mönnum. Um var að ræða einangruð tilvik þar sem sjúklingar tóku viðbótar sólarhringsskammt af TAGRISSO fyrir mistök án klínískra afleiðinga.

Engin sértæk meðferð við ofskömmun TAGRISSO er til. Ef grunur leikur á ofskömmun skal stöðva meðferð með TAGRISSO og hefja meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC-flokkur: L01XE35.

Verkunarháttur

Osimertinib er týrósin kínasa hemill (TKI). Það er óafturkræfur hemill vaxtarþáttarviðtaka í húðþekju (EGFR) með næmis-stökkbreytingum (EGFRm) og TKI-ónæmis stökkbreytingu T790M.

Lyfhrif

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt fram á að osimertinib hefur mikla virkni og hamlandi verkun gegn vaxtarþáttarviðtökum í húðþekju (EGFR) í öllum klínískt mikilvægum frumulínum lungnakrabbameins sem ekki er af smáfrumgerð, sem eru næmis-stökkbreyttar (EGFRm) og með stökkbreytingu T790 (sýnilegur IC₅₀s frá 6 nM til 54 nM gegn fosfó-EGFR). Þetta leiðir til hömlunar á frumuvexti þótt töluvert minni virkni sjáist gegn EGFR í frumulínum af villigerð (sýnilegur IC₅₀s frá 480 nM til 1,8 µM gegn fosfó-EGFR). Gjóf osimertinibs til inntöku *in vivo* leiddi til minnkunar æxlis bæði í græðlingum með EGFRm og lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumgerð með T790M og í erfðabreyttum mýsalungnaæxlislíkönum.

Raflífeðlisfræði hjarta

Möguleg lenging QTc-bils af völdum TAGRISSO var metin hjá 210 sjúklingum sem fengu osimertinib 80 mg á sólarhring í AURA2. Röð hjartarafrita var safnað eftir stakan skammt og við jafnvægi til að meta áhrif osimertinib á QTc-bil. Greining á lyfjahvörfum/lyfhrifum spáði fyrir um lyfjatengda lengingu á QTc-bili um 14 msek. við 80 mg með efri mörk 16 msek. (90% CI).

Verkun og öryggi

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum með jákvæða EGFR stökkbreytingu sem ekki hafði áður verið meðhöndlað– FLAURA

Sýnt var fram á verkun og öryggi TAGRISSO sem meðferð sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með jákvæða EGFR stökkbreytingu, staðbundið langt gengið, sem ekki var unnt að lækna með skurðaðgerð eða geislameðferð, eða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem ekki hafði áður fengið altæka meðferð vegna langt gengins sjúkdóms, í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði (FLAURA). Vefjasýni æxlis sjúklinga þurftu að hafa aðra af tveimur algengum EGFR stökkbreytingum sem vitað er að tengjast EGFR TKI næmi (Ex19del eða L858R), sem greindar voru með staðbundnu eða miðlægu prófi.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort TAGRISSO (n=279, 80 mg til inntöku einu sinni á sólarhring) eða EGFR TKI samanburðarlyf (n=277; gefitinib 250 mg til inntöku einu sinni á sólarhring eða erlotinib 150 mg til inntöku einu sinni á sólarhring). Slembiröðun var lagskipt eftir EGFR stökkbreytingargerð (Ex19del eða L858R) og kynstofni (asískir og ekki af asískum kynstofni). Sjúklingar fengu rannsóknarlyf þar til þeir höldu ekki meðferðina eða að rannsakandi ákvað að sjúklingurinn hafði ekki lengur klínískan ávinning af meðferð. Hjá sjúklingum sem fengu EGFR TKI samanburðarlyf var leyfð víxlun yfir í opna TAGRISSO meðferð eftir versnun svo fremi að sýni úr æxli sýndi jákvætt próf fyrir T790M stökkbreytingunni. Aðalendapunktur var lifun án versunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt mati rannsakanda.

Lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni við grunnlínu fyrir heildar rannsóknarþýðið voru: miðgildi aldurs 64 ár (á bilinu 26-93 ára), ≥ 75 ára (14%), konur (63%), hvítur kynstofn (36%), asískur kynstofn (62%), höfðu aldrei reykt (64%), WHO færmisskor (World Health Organization) sem nam 0 eða 1 (100%), meinvörp í beinum (36%), meinvörp í innyflum utan brjósthol (35%), meinvörp í miðtaugakerfi (21%), greint sem skemmd í miðtaugakerfi við grunnlínu, með sjúkrasögu og/eða fyrri skurðaðgerð og/eða fyrri geislameðferð vegna meinvarpa í miðtaugakerfi).

TAGRISSO sýndi klínískt þýðingarmikinn og marktækan tölfræðilegan ávinning í lifun án versunar sjúkdóms samanborið við EGFR TKI samanburðarlyf (miðgildi 18,9 mánuðir og 10,2 mánuðir, talið í sömu röð, HR=0,46; 95% CI: 0,37; 0,57; p<0,0001). Niðurstöður verkunar úr FLAURA samkvæmt mati rannsakanda eru dregnar saman í töflu 3 og Kaplan-Meier rit fyrir lifun án versunar sjúkdóms er sýnt á mynd 1. Lokagreiningin á heildarlifun (OS, 58% fullnusta) sýndi marktækan tölfræðilegan ávinning með HR 0,799 (95,05% CI: 0,641, 0,997) og klínískt þýðingarmikinn lengri miðgildistíma lifunar hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá TAGRISSO samanborið við EGFR TKI samanburðarlyf (tafla 3 og mynd 2). Stærri hluti sjúklinga sem fékk meðferð með TAGRISSO var á lífi eftir 12, 18, 24 og 36 mánuði (89%, 81%, 74% og 54%, talið í sömu röð) samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með EGFR TKI samanburðarlyfi (83%, 71%, 59% og 44%, talið í sömu röð). Greining á endapunktum eftir versnun sýndi að ávinningur í lifun án versunar sjúkdóms hélst í síðari meðferðaráætlunum.

Tafla 3. Niðurstöður verkunar úr FLAURA eftir mati rannsakanda

Breyta verkunar	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI samanburðarlyf (gefitinib eða erlotinib) (N=277)
-----------------	---------------------	--

Lifun án versnunar sjúkdóms		
Fjöldi tilvika (62% fullnusta)	136 (49)	206 (74)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95% CI); p-gildi	0,46 (0,37; 0,57); p < 0,0001	
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla, (58% fullnusta)	155 (56)	166 (60)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)	38,6 (34,5; 41,8)	31,8 (26,6; 36,0)
HR (95,05% CI); p-gildi	0,799 (0,641; 0,997); p=0,0462 [†]	
Hlutlægt svörunarhlutfall*¹		
Fjöldi svörunar (n), svörunarhlutfall (95% CI)	223 80% (75; 85)	210 76% (70; 81)
Líkindahlutfall (95% CI); p-gildi	1,3 (0,9; 1,9); p=0,2421	
Lengd svörunar (DoR)*		
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
Síðari lifun án versnunar sjúkdóms eftir upphaf síðari meðferðar (PFS2)		
Fjöldi sjúklinga með síðari versnun (%)	73 (26)	106 (38)
Miðgildi PFS2, mánuðir (95% CI)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,0; NC)
Áhættuhlutfall (95% CI); p-gildi	0,58 (0,44; 0,78); p=0,0004	
Tími frá slembiröðun fram að fyrstu síðari meðferðar eða dauðsfalli (TFST)		
Fjöldi sjúklinga sem fengu fyrstu síðari meðferð eða létust (%)	115 (41)	175 (63)

Miðgildi TFST, mánuðir (95% CI)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
Áhættuhlutfall (95% CI); p-gildi	0,51 (0,40; 0,64); p<0,0001	
Tími frá slembiröðun fram að annarri síðari meðferð eða dauðfalli (TSST)		
Fjöldi sjúklinga sem fengu aðra síðari meðferð eða létust (%)	75 (27)	110 (40)
Miðgildi TSST, mánuðir (95% CI)	NC (NC; NC)	25,9 (20,0; NC)
Áhættuhlutfall (95% CI); p-gildi	0,60 (0,45; 0,80); p=0,0005	

CI=Öryggisbil, NC=Ekki hægt að reikna út

Niðurstöður PFS, ORR, DoR og PFS2 grundvallast á mati rannsakanda skv. RECIST

*Byggt á óstaðfestri svörun

Miðgildi eftirfylgnitíma var 15,0 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu TAGRISSO og 9,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu EGFR TKI samanburðarlyf

Miðgildi eftirfylgnitíma lifunar var 35,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu TAGRISSO og 27,0 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu EGFR TKI samanburðarlyf

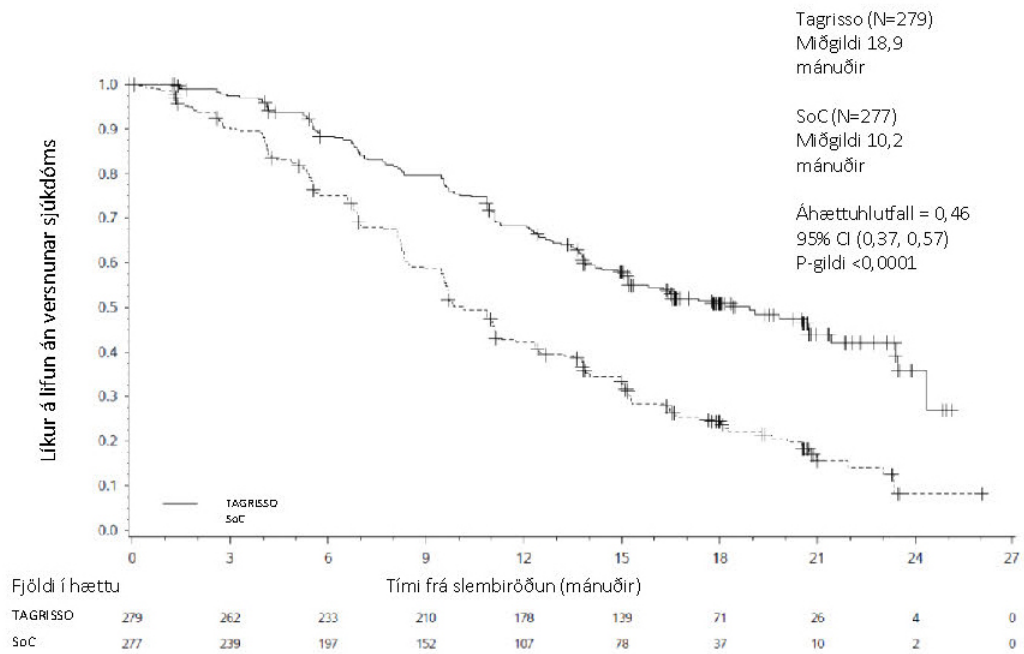
Lok gagnasöfnunar (data cut-off) fyrir niðurstöður PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST og TSST er 12.júní 2017. Lok gagnasöfnunar (data cut-off) fyrir niðurstöður OS er 25.júní 2019.

Áhættuhlutfall < 1 er TAGRISSO í hag, líkindahlutfall >1 er TAGRISSO í hag

† Aðlagð að milligreiningu 25% fullnustu þurfti p-gildi < 0,0495 til að ná tölfræðilegri marktækni

¹ Niðurstöður um hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) skv. Blinded Independent Central Review (BICR) voru í samræmi við niðurstöður úr mati rannsakanda; ORR skv. BICR mati var 78% (95% CI:73; 83) fyrir TAGRISSO og 70% (95% CI:65; 76) fyrir EGFR TKI samanburðarlyf.

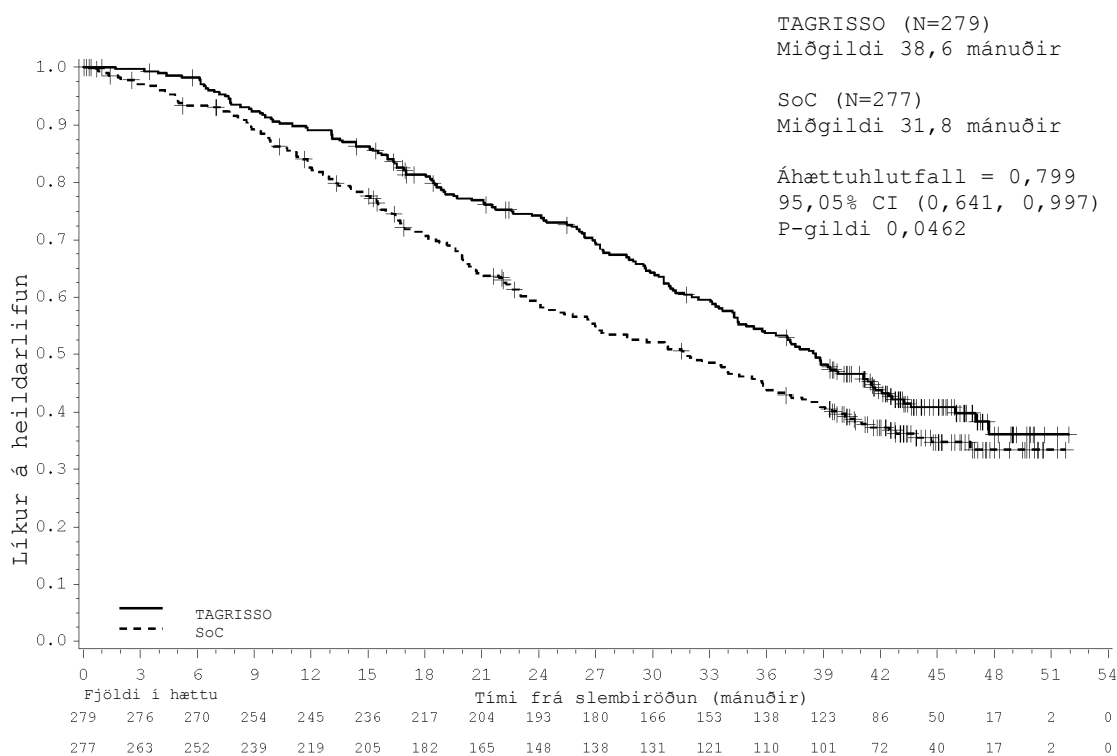
Mynd 1. Kaplan-Meier rit yfir lifun án versunar sjúkdóms byggt á mati rannsakanda í FLAURA



+ Aðlagðir (censored) sjúklingar.

Gildin fyrir neðan tölurnar gefa til kynna fjölda einstaklinga í hættu.

Mynd 2. Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun í FLAURA



+ Aðlagðir (censored) sjúklingar.

Gildin fyrir neðan tölurnar gefa til kynna fjölda einstaklinga í hættu.

Ávinningur í lifun án versunar sjúkdóms fyrir TAGRISSO samanborið við EGFR TKI samanburðarlyf var samsvarandi í greiningum fyrir alla fyrirfram skilgreinda undirhópa, þ. á m. voru kynþáttur, aldur, kyn, reykingasaga, meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf þátttöku og gerð EGFR stökkbreytinga (úrfelling í táknröð 19 eða L858R).

Upplýsingar um verkun á meinvörp í miðtaugakerfi í FLAURA rannsókninni

Sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi og með stöðugt ástand taugakerfis í að minnsta kosti tvær vikur eftir lok endanlegrar meðferðar og sterameðferðar mátti slembiraða í FLAURA rannsókninni. Fyrirliggjandi heilasneiðmynd lá fyrir við grunnlínu hjá 200 af 566 sjúklingum. BIRC mat á sneiðmyndunum leiddi til undirhóps 128/556 sjúklinga (23%) með meinvörp í miðtaugakerfi og þær upplýsingar eru dregnar saman í töflu 4. Verkun í miðtaugakerfi samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 í FLAURA sýndi tölfræðilega marktækni í bata hvað varðar lifun án versunar sjúkdóms í miðtaugakerfi (áhættuhlutfall=0,48, 95% CI 0,26; 0,86; p=0,014).

Tafla 4. Verkun í miðtaugakerfi skv. BICR hjá sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi á heilasneiðmynd við grunnlínu í FLAURA

Breyta verkunar	TAGRISSO N=61	EGFR TKI samanburðarlyf (gefitinib eða erlotinib) N=67
Lifun án versunar sjúkdóms í miðtaugakerfi¹		
Fjöldi tilvika (%)	18 (30)	30 (45)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
Áhættuhlutfall (95% CI); p-gildi	0,48 (0,26; 0,86); p=0,014	
Lifun án versunar sjúkdóms í miðtaugakerfi og lifandi eftir	87 (74; 94)	71 (57; 81)

6 mánuði (%) (95% CI)		
Lifun án versnunar sjúkdóms í miðtaugakerfi og lifandi eftir 12 mánuði (%) (95% CI)	77 (62; 86)	56 (42; 68)

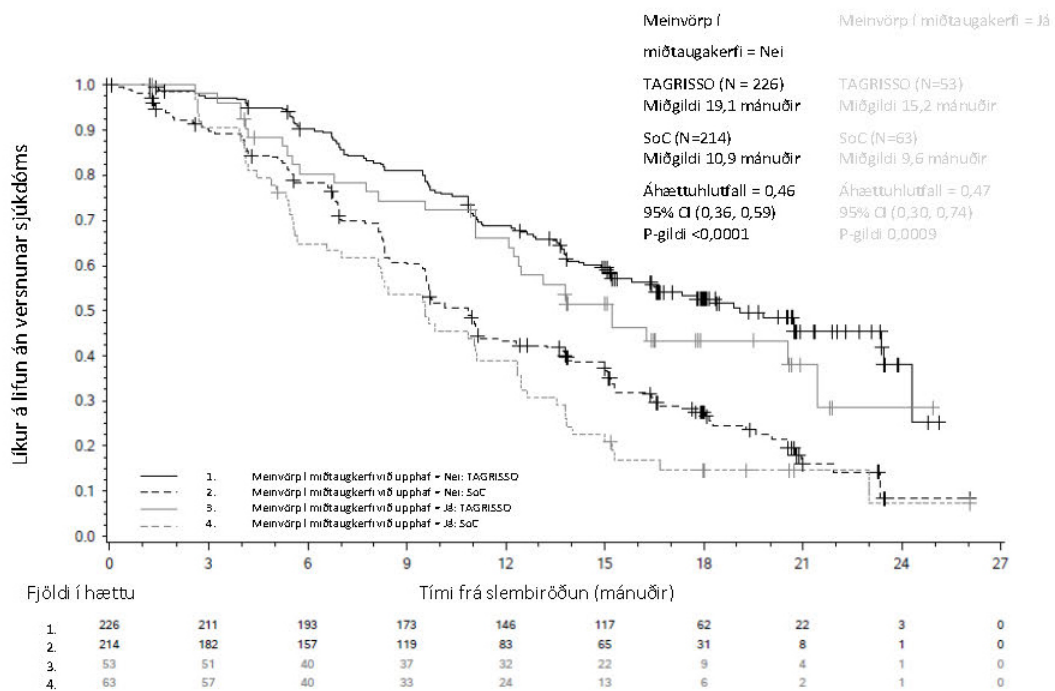
CI=Öryggismörk, NC=ekki hægt að reikna út

Áhættuhlutfall < 1 er TAGRISSO í hag, líkindahlutfall >1 er TAGRISSO í hag

¹ Lifun á versnunar sjúkdóms í miðtaugakerfi ákvarðað skv. RECIST útgáfu 1.1 skv. BICR fyrir miðtaugakerfi (mælanlegar og ómælanlegar skemmdir í miðtaugakerfi við grunnlínu skv. BICR) n=61 fyrir TAGRISSO og n=67 fyrir EGFR TKI samanburðarlyf; svörun er óstaðfest

Greining var gerð á fyrirfram skilgreindum undirhópi sjúklinga, sem var byggður á lifun án versnunar sjúkdóms m.t.t. meinvarpa í miðtaugakerfi (skilgreint eftir skemmd í miðtaugakerfi við grunnlínu, sjúkrasögu og/eða fyrri skurðaðgerðar og/eða fyrri geislameðferðar vegna meinvarpa í miðtaugakerfi), við upphaf FLAURA rannsóknarinnar og eru niðurstöður sýndar í mynd 3. Óháð stöðu skemmda í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknar kom meiri ávinningur fram hjá sjúklingum í TAGRISSO hópnum en hjá þeim sem fengu EGFR TKI samanburðarlyf og færri sjúklingar fengu nýjar skemmdir í miðtaugakerfi í TAGRISSO hópnum samanborið við hópinn sem fékk EGFR TKI samanburðarlyf (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] samanborið við EGFR TKI samanburðarlyf, 34/277 [12,3%]). Hjá undirhópi sjúklinga án skemmda í miðtaugakerfi við grunnlínu voru færri nýjar skemmdir í miðtaugakerfi í TAGRISSO hópnum samanborið við hópinn sem fékk EGFR TKI samanburðarlyf (7/226 [3,1%] samanborið við 15/214 [7,0%], talið í sömu röð).

Mynd 3. Heildarlifun án versnunar sjúkdóms skv. mati rannsakanda eftir stöðu meinvarpa í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknar, Kaplan-Meier rit (heildargreining upplýsinga) í FLAURA



+ Aðlagðir (censored) sjúklingar.

Gildin fyrir neðan tölurnar gefa til kynna fjölda einstaklinga í hættu.

Tilkynnt niðurstaða frá sjúklingum (Patient Reported Outcomes, PRO)

Tilkynningum sjúklinga um einkenni og heilbrigðistengd lífsgæði (Health-related quality of life, HRQL) var safnað með rafrænum hætti með hjálp EORTC QLQ-C30 og líkani þess um

lungnakrabbamein (EORTC QLQ-LC13). LC13 var í upphafi gert einu sinni á viku fyrstu 6 vikurnar, síðan á 3 vikna fresti fyrir og eftir versnun sjúkdóms. C30 var metið á 6 vikna fresti fyrir og eftir versnun sjúkdóms. Við grunnlínu kom enginn mismunur fram á einkennum sem sjúklingar tilkynntu um, færni eða HRQL á milli TAGRISSO hópsins og hópsins sem fékk EGFR TKI samanburðarlyf (gefítinib eða erlotinib). Meðferðarhaldni á fyrstu 9 mánuðum var almennt góð ($\geq 70\%$) og svipuð í báðum hópnum.

Greining á lykileinkennum lungnakrabbameins

Upplýsingar sem safnað var frá grunnlínu fram að mánuði 9 sýndu svipaðan ávinning í hópnum sem fékk TAGRISSO og hópnum sem fékk EGFR TKI samanburðarlyf hvað varðar fimm fyrirfram skilgreind aðaleinkenni (hósta, mæði, brjóstverk, þreytu og minnkuð matarlyst) en ávinningur m.t.t. hósta náði klínískt mikilvægu viðmiði (cutoff). Fram að mánuði 9 var enginn klínískt mikilvægur mismunur á einkennum sem sjúklingar tilkynntu um á milli hópanna sem fékk TAGRISSO og EGFR TKI samanburðarlyf (metið með mismun sem nam ≥ 10 stigum).

Greining á ávinningi á heilbrigðistengdum lífsgæðum (HRQL) og færni

Báðir hópar tilkynntu um svipaðan ávinning á flestum sviðum færni og almennu heilsufari/heilbrigðistengdum lífsgæðum, sem benti til að heildarástand sjúklinga batnaði. Fram að mánuði 9 var enginn mismunur sem hafði klíníska þýðingu á milli hópanna sem fengu TAGRISSO og EGFR TKI samanburðarlyf með tilliti til færni eða heilbrigðistengdra lífsgæða.

Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með T790M stökkbreytingu sem hafa fengið meðferð áður-AURA3

Sýnt var fram á verkun og öryggi TAGRISSO við meðferð hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð, eða með meinvörpum og með T790M stökkbreytingu þar sem sjúkdómur hafði versnað, meðan á meðferð með EGFR TKI-hemli stóð eða eftir meðferð, í slembiraðaðri, opinni fasa III rannsókn með virkum samanburði (AURA3). Allir sjúklingar þurftu að hafa lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með EGFR T790M stökkbreytingu sem greint var með cobas EGFR stökkbreytingaprófi sem framkvæmt var á rannsóknarstofu fyrir slembiröðun. Staða T790M stökkbreytingar var einnig metin með ctDNA sem fæst úr plasmasýni meðan á skimun stóð. Aðalmæliniðurstæða virkni var lifun án versunar sjúkdóms (PFS), metið af rannsakanda. Aðrar mæliniðurstæður virkni voru hlutlægt svörunarhlutfall (ORR), varanleiki svörunar (DoR) og heildarlifun (OS), metið af rannsakanda.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 (TAGRISSO: tvöföld krabbameinslyfjameðferð með platínu) til að fá TAGRISSO (n=279) eða tvöfalda krabbameinslyfjameðferð með platínu (n=140). Slembiröðun var lagskipt eftir kynstofni (asískir og ekki af asískum kynstofni). Sjúklingar í TAGRISSO hópnum fengu 80 mg af TAGRISSO til inntöku einu sinni á sólarhring þar til þeir þöldu meðferðina ekki lengur eða ef rannsakandi ákvað að sjúklingurinn hefði ekki lengur klínískan ávinning af meðferðinni. Krabbameinslyfjameðferð samanstóð af pemetrexed 500 mg/m² ásamt carboplatin AUC5 eða pemetrexed 500 mg/m² ásamt cisplatin 75 mg/m² á degi 1 í hverri 21 dags meðferðarlotu í allt að 6 meðferðarlotur. Ef sjúkdómur sjúklings hafði ekki versnað eftir fjórar lotur af krabbameinslyfjameðferð með platínu gátu fengið viðhaldsmeðferð með pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m² á degi 1 í hverri 21 dags meðferðarlotu). Þátttakendur í krabbameinslyfjahópnum sem fengu hlutlæga versnun skv. geislagreiningu (metið af rannsakanda og staðfest með álitni sjálfstæðrar myndgreiningar) fengu tækifæri til að hefja meðferð með TAGRISSO.

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni sjúkdóms í upphafi hjá heildarþýði rannsóknarinnar eru: miðgildi aldurs 62 ár, ≥ 75 ára (15%), konur (64%), hvítir (32%), asískir (65%), hafa aldrei reykt (68%), færnistuðull 0 eða 1 (100%) skv. WHO. Fimmtíu og fjögur af hundraði (54%) sjúklinganna höfðu meinvörp í líffærum utan brjósthol, þar með talið 34% með meinvörp í miðtaugakerfi (greint með meinsemd í miðtaugakerfi í upphafi, sjúkrasögu og/eða fyrri skurðaðgerðum og/eða fyrri geislameðferð við meinvörpum í miðtaugakerfi) og 23% með meinvörp í lifur. Fjörtíu og tveir af hundraði (42%) sjúklinga hafði meinvörp í beinum.

AURA3 sýndi tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TAGRISSO samanborið við krabbameinslyfjameðferð. Niðurstöður virkni frá AURA3 eftir mati rannsakanda eru teknar saman í töflu 5 og í Kaplan-Meier riti yfir lifun án versnunar sjúkdóms sem kemur fram í mynd 4. Enginn tölfræðilega marktækur munur sást á milli meðferðarhópanna í lokagreiningu á heildarlifun.

Tafla 5. Niðurstöður virkni frá AURA3 byggt á mati rannsakanda

Mæling virkni	TAGRISSO (N=279)	Krabbameinslyfja- meðferð (pemetrexed/cisplatin eða pemetrexed/carboplatin) (N=140)
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Fjöldi tilvika (% fyrirbyggjandi (maturity))	140 (50)	110 (79)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95% CI); p-gildi	0,30 (0,23; 0,41); p<0,001	
Heildarlifun (OS)¹		
Fjöldi dauðsfalla (% fyrirbyggjandi (maturity))	188 (67,4)	93 (66,4)
Miðgildi heildarlifunar, mánuðir (95% CI)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (95,56% CI); p-gildi	0,87 (0,67; 1,13); p = 0,277	
Hlutlægt svörunarhlutfall²		
Fjöldi svarana, svörunarhlutfall (95% CI)	197 71% (65; 76)	44 31% (24; 40)
Líkindahlutfall (95% CI); p-gildi	5,4 (3,5; 8,5); p <0,001	
Varanleiki svörunar (DoR)²		
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

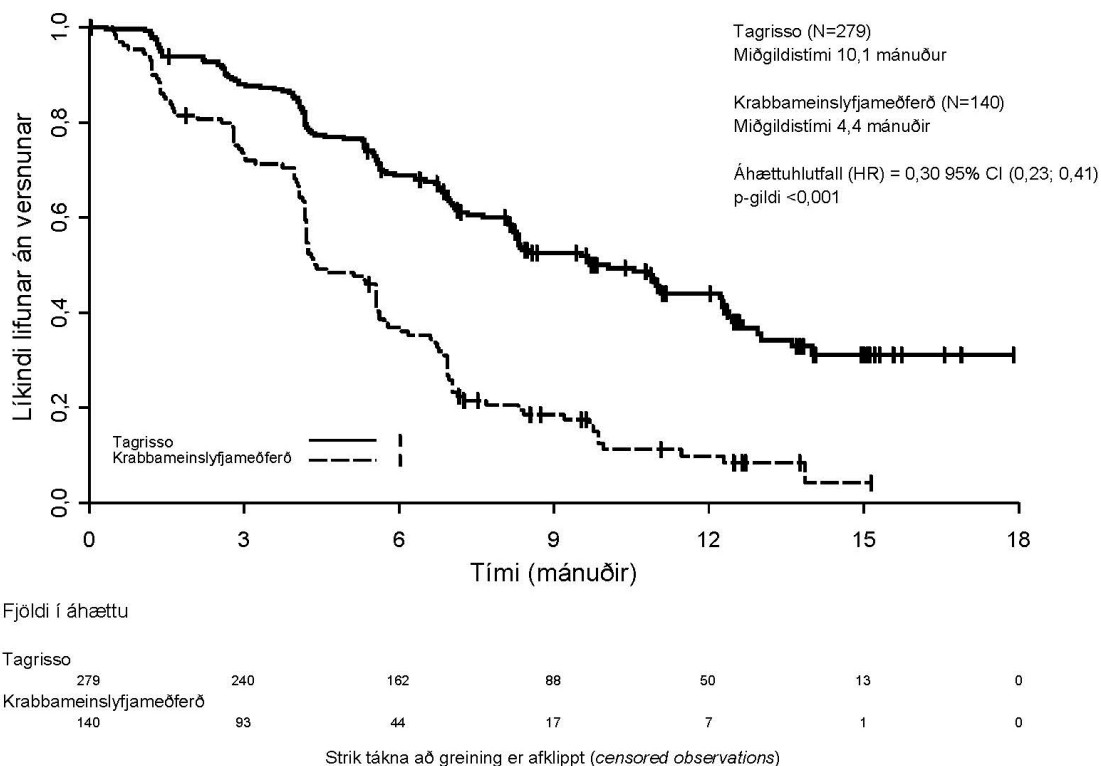
HR=Áhættuhlutfall; CI=öryggisbil; NC=ekki reiknanlegt, OS=heildarlifun

Allar niðurstöður um virkni byggjast á mati rannsakanda skv. RECIST

¹Lokagreining á heildarlifun var gerð við 67% fullnustu. Öryggisbil fyrir áhættuhlutfall hefur verið aðlagð að fyrri milligreiningum. Greiningin á heildarlifun (OS) var ekki leiðrétt fyrir hugsanlegum truflandi áhrifum víxlunar (99 [71%] sjúklingar í krabbameinslyfjahópi fengu síðar meðferð með osimertinibi).

²Niðurstöður hlutlægs svörunarhlutfalls (ORR) og varanleika svörunar (DoR) byggt á mati rannsakanda voru í samræmi við niðurstöður sem fengust með blinduðu sjálfstæðu miðlægu mati (BICR, Blinded Independent Central Review); ORR skv. BICR mati var 64,9% [95% CI: 59,0; 70,5] fyrir osimertinib og 34,3% [95% CI: 26,5; 42,8] fyrir krabbameinslyfjameðferð; DoR skv. BICR mati var 11,2 mánuðir (95% CI: 8,3; NC) fyrir osimertinib og 3,1 mánuður (95% CI: 2,9; 4,3) fyrir krabbameinslyfjameðferð.

Mynd 4. Kaplan-Meier rit yfir lifun án versnunar sjúkdóms byggt á mati rannsakanda í AURA3



Næmnigreining á lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) var byggð á BICR-mati (Blinded Independent Central Review) og sýndi miðgildi tíma PFS 11,0 mánuði hjá TAGRISSO samanborið við 4,2 mánuði hjá krabbameinslyfjameðferð. Greiningin sýndi meðferðarvirkni (HR 0,28; 95% CI: 0,20; 0,38) í samræmi við það sem kom fram í mati rannsakanda.

Ávinningur í PFS sem hafði klíniska þýðingu með áhættuhlutfall lægra en 0,5 sem kom sjúklingum sem fengu TAGRISSO til góða, samanborið við þá sem fengu krabbameinslyfjameðferð, var í samræmi við það sem kom fram hjá öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum þar sem greining fór fram, þ.m.t. kynstofn, aldur, kyn, reykingasaga og EGFR stökkbreyting (Exon 19 brottfall og L858R).

Upplýsingar um virkni á meinvörp í miðtaugakerfi í AURA3 rannsókninni

Sjúklingar með einkennalaus, stöðug meinvörp í heila sem þurftu ekki stera í að minnsta kosti 4 vikur fyrir upphaf rannsóknarmeðferðar töldust hæfir fyrir slembiröðun rannsóknarinnar. BICR mat á verkun á miðtaugakerfi samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 í undirhópi 116/419 (28%) sjúklinga sem greindust með meinvörp í miðtaugakerfi á heilariti í upphafi er tekið saman í töflu 6.

Tafla 6. Verkun á miðtaugakerfi byggð á BICR mati hjá sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi á heilariti í upphafi í AURA3

Mæling virkni	TAGRISSO	Krabbameinslyfjameðferð (pemetrexed/cisplatin eða pemetrexed/carboplatin)
Hlutlægt svörunarhlutfall í miðtaugakerfi¹		
Svörunarhlutfall í miðtaugakerfi % (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51; 85)	31% (5/16) (11%; 59%)
Líkindahlutfall (95% CI); p-gildi	5,1 (1,4; 21); p=0,015	
Varanleiki svörunar á miðtaugakerfi²		
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC; NC)
Stjórn á sjúkdómi í miðtaugakerfi		
Hlutfall stjórnunar á sjúkdómi í miðtaugakerfi	87% (65/75) (77; 93)	68% (28/41) (52; 82)
Líkindahlutfall (95% CI); p-gildi	3 (1,2; 7,9); p=0,021	
Lifun án versnunar sjúkdóms í miðtaugakerfi³		
Fjöldi tilvika (% fyrirbyggjandi (maturity))	N=75 19 (25)	N=41 16 (39)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	11,7 (10; NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95% CI); p-gildi	0,32 (0,15; 0,69); p=0,004	

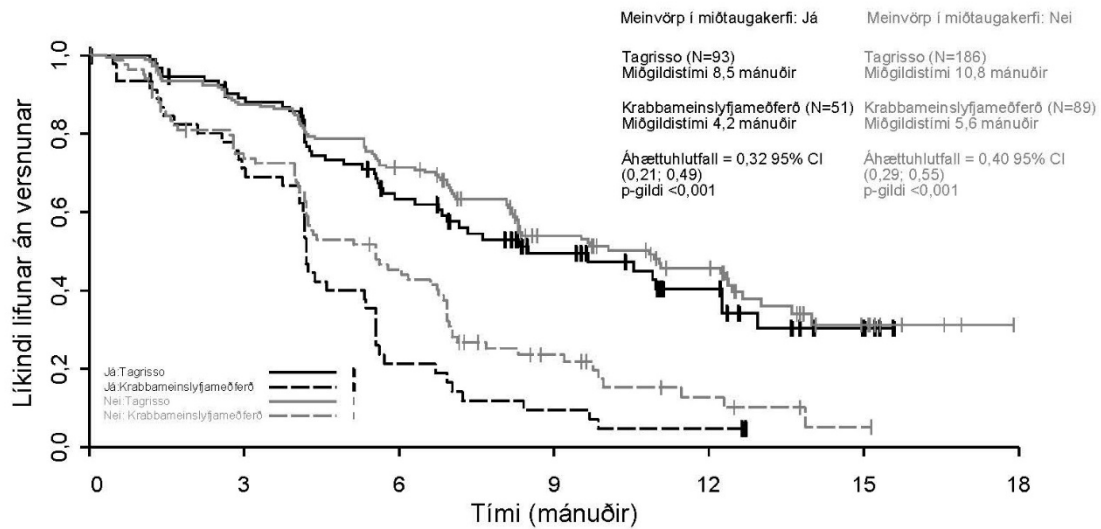
¹ Hlutlægt svörunarhlutfall og varanleiki svörunar í miðtaugakerfi ákvarðað samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 með CNS BICR mati hjá þýði sem hæft var fyrir mat (mælanleg vefjaskemmd í miðtaugakerfi með BICR mati í upphafi) n=30 fyrir TAGRISSO og n=16 fyrir krabbameinslyfjameðferð

² Eingöngu byggt á sjúklingum sem svöruðu meðferð; vananleiki svörunar (DoR) skilgreindur sem tíminn frá dagsetningu fyrstu skjalfestu svörunar (fullkomin svörun eða svörun að hluta til) fram að versnun eða dauða; stjórn á sjúkdómi skilgreind sem hluti sjúklinga sem svara meðferð (fullkomin svörun eða svörun að hluta til) eða stöðugur sjúkdómur ≥ 6 vikur

³ Lifun án versnunar sjúkdóms í miðtaugakerfi samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 með CNS BICR mati í heildargreiningu á þýði (mælanlegar og ekki mælanlegar vefjaskemmdir í miðtaugakerfi í upphafi með BICR mati) n=75 fyrir TAGRISSO og n=41 fyrir krabbameinslyfjameðferð
Áhættuhlutfall (HR) <1 kemur TAGRISSO til góða

Greining á fyrirfram skilgreindum undirhópi eftir stöðu meinvarpa í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknar var gerð í AURA3 og er sýnd í mynd 5.

Mynd 5. Heildarlifun án versunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsakanda eftir stöðu meinvarpa í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknar, Kaplan-Meier rit (greining allra upplýsinga) í AURA3



AURA3 sýndi tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu TAGRISSO samanborið við þá sem fengu krabbameinslyfjameðferð, óháð stöðu meinvarpa í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknar.

Niðurstöður tilkynntar af sjúklingum

Tilkynningum um einkenni frá sjúklingum og um heilbrigðistengd lífsgæði (HRQL) var safnað rafrænt með því að nota EORTC QLQ-C30 og einingu fyrir lungnakrabbamein (EORTC QLQ-LC13). LC13 var í upphafi metið einu sinni í viku fyrstu 6 vikunnar, síðan á 3 vikna fresti fyrir og eftir versnun. C30 var metið á 6 vikna fresti fyrir og eftir versnun.

Greining á lykileinkennum lungnakrabbameins

TAGRISSO dró úr einkennum lungnakrabbameins sem sjúklingar tilkynntu um samanborið við krabbameinslyfjameðferð með því að sýna fram á tölfræðilega marktæka meðalbreytingu frá upphafsgildi samanborið við krabbameinslyfjameðferð á heildartímabilinu frá slembiröðun í 6 mánuði fyrir 5 fyrirfram skilgreind aðaleinkennum sem sjúklingar tilkynntu um (minni matarlyst, hósti, brjóstverkur, mæði og þreyta) eins og sýnt er í töflu 7.

Tafla 7. Blandað líkan endurtekinna mælinga – Lykileinkenni lungnakrabbameins – meðaltalsbreyting frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu TAGRISSO samanborið við krabbameinslyfjameðferð

	Minni matarlyst		Hósti		Brjóstverkur		Mæði		Preyta	
Hópar	TAGRISSO (279)	Krabba- meins- lyfja- meðferð (140)	TAGRISSO (279)	Krabba- meins- lyfja- meðferð (140)	TAGRISSO (279)	Krabba- meins- lyfja- meðferð (140)	TAGRISSO (279)	Krabba- meins- lyfja- meðferð (140)	TAGRISSO (279)	Krabba- meins- lyfja- meðferð (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Aðlagð meðaltal	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Leiðréttur mismunur (95%CI)	-8,24 (-12,88; 3,60)		-5,53 (-8,89; -2,17)		-5,36 (-8,20; -2,53)		-7,09 (-9,86; -4,33)		-10,39 (-14,55; -6,23)	
p-gildi	p<0,001		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Leiðrétt meðaltal og áætlaður mismunur er fenginn með greiningu með blönduðu líkani endurtekinna mælinga (Mixed Model Repeated Measures, MMRM). Líkanið tekur til sjúklings, meðferðar, heimsóknar til læknis, samskipti í meðferðartengdum heimsóknum til læknis (treatment-by-visit interaction), einkennaskori í upphafi og samskipti vegna einkenna í upphafi í lækniheimsókn (baseline symptom score-by-visit interaction) og studdist við ómótað samdreifni fylki (unstructured covariance matrix).

Heilbrigðistengd lífsgæði (HRQL) og greining á ávinningi í líkamlegri færni

Sjúklingar sem fengu TAGRISSO höfðu marktækt meiri möguleika á að ná ávinningi sem hafði klíniska þýðingu sem nam 10 stigum eða fleiri á EORTC-C30 spurningalista um heildar heilbrigði og líkamlega færni samanborið við krabbameinslyfjameðferð á rannsóknartímanum. Líkindahlutfall (OR) heildar heilbrigðis: 2,11, (95% CI 1,24; 3,67, p=0,007); OR líkamlegrar færni 2,79 (95% CI 1,50; 5,46, p=0,002).

Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og T790M stökkbreytingu sem höfðu fengið meðferð áður – AURAex og AURA2

Tvær opnar klínískar rannsóknir með stökum armi, AURAex (fasa 2 framhaldsrannsóknarþýði (n=201)) og AURA2 (n=210) voru gerðar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með T790M stökkbreytingu í vaxtarþáttarviðtaka í húðþekju (EGFR), sem hafði versnað á einni eða fleiri fyrri altækum meðferðum, þ. á m. með EGFR TKI. Hjá öllum sjúklingum þurfti að staðfesta að um væri að ræða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og með T790M stökkbreytingu í vaxtarþáttarviðtaka í húðþekju (EGFR) með cobas EGFR stökkbreytingaprófi sem framkvæmt var í rannsóknarstofu áður en meðferð hófst. Greining á T790M stökkbreytingu var einnig metin afturskyggnt með ctDNA úr plasmasyáni sem tekið var meðan á skimun stóð. Allir sjúklingar fengu TAGRISSO í skammtinum 80 mg einu sinni á sólarhring. Aðalmæliniðurstaða virkni í þessum tveimur rannsóknum var ORR samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 metið samkvæmt blinduðu sjálfstæðu miðlægu mati. Aukamæliniðurstaða virkni var m.a. varanleiki svörunar og lifun án versunar.

Einkenni við upphaf hjá heildarrannsóknarþýðinu (AURAex og AURA2) voru eftirfarandi: miðgildi aldurs var 63 ára, 13% sjúklinga voru ≥75 ára, konur (68%), af hvítum kynstofni (36%), af asískum kynstofni (60%). Allir sjúklingar fengu a.m.k. eina tegund fyrri meðferðar. Þrjátíu og einn af hundraði (31%) (N=129) höfðu fengið eina fyrri meðferð (aðeins EGFR-TKI meðferð), 69% (N=282) höfðu fengið 2 eða fleiri gerðir fyrri meðferðar. Sjötíu og tveir af hundraði (72%) sjúklinga höfðu aldrei reykt, 100% sjúklinga voru með líkamsfærni 0 eða 1 samkvæmt staðli Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO). Fimmtíu og níu af hundraði (59%) sjúklinga höfðu meinvörp í líffærum utan brjósthol, þ.m.t. 39% með meinvörp í miðtaugakerfi (greint sem vefjaskemmd í upphafi, sjúkrasögu og/eða fyrri skurðaðgerð og/eða fyrri geislameðferð vegna meinvarpa í miðtaugakerfi) og 29% með meinvörp í lifur. Fjörtíu og sjö af hundraði (47%) höfðu sjúkdóm með meinvörpum í beinum. Miðgildi eftirfylgnitíma í lifun án versunar sjúkdóms var 12,6 mánuðir.

Hjá 411 sjúklingum með EGFR T790M stökkbreytingu sem höfðu áður fengið meðferð var ORR byggt á BICR mati (Blinded Independent Central Review) 66% (95% CI: 61; 71). Hjá sjúklingum þar sem svörun var staðfest með BICR mati var miðgildistími varanleiki svörunar 12,5 mánuðir (95% CI: 11,1; NE). ORR samkvæmt BICR mati var 62% (95% CI: 55; 68) í AURAex og 70% (95% CI: 63; 77) í AURA2. Miðgildistími lifunar án versnunar sjúkdóms var 11,0 mánuðir, 95% CI (9,6; 12,4).

Hlutlægt svörunarhlutfall samkvæmt BICR mati yfir 50% sást hjá öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sem greindir voru, þ.m.t. tegund meðferðar, kynþáttur, aldur og landsvæði.

Hjá hópnum þar sem hægt var að meta svörun höfðu 85% (223/262) staðfesta svörun á þeim tíma sem fyrsta skimun var gerð (6 vikur), 94% (247/262) höfðu staðfesta svörun á þeim tíma sem önnur skimun var gerð (12 vikur).

Upplýsingar um virkni á meinvörp í miðtaugakerfi í fasa 2 rannsóknum (AURAex og AURA2)

Mat samkvæmt BIRC á virkni í miðtaugakerfi samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 var gert í undirhópi 50 (af 411) sjúklinga sem greindust með mælanleg meinvörp í miðtaugakerfi á myndgreiningu á heila í upphafi. Fram kom 54% (27/50 sjúklingum; 95% CI: 39,3; 68,2) ORR í miðtaugakerfi, þar af 12% með fullkomna svörun.

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með de novo lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð, með EGFR T790M stökkbreytingu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á TAGRISSO hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjavarfabreytum osimertinibs hefur verið lýst hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Byggt á lyfjavarfagreiningu þýðis er plasmaúthreinsun osimertinibs 14,3 l/klst., dreifingarrúmmál er 918 l og lokahelmingunartími er u.þ.b. 44 klst. AUC og C_{max} aukast í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 20 til 240 mg. Lyfjagjöf osimertinibs einu sinni á sólarhring veldur u.þ.b. 3 faldri uppsöfnun og næst útsetning við jafnvægi eftir lyfjagjöf í 15 sólarhringa. Við jafnvægi er plasmabættni yfirleitt viðhaldið innan 1,6 falds bíls á þeim 24 klst sem líða milli lyfjagjafa.

Frásög

Eftir inntöku TAGRISSO næst hámarksþéttni í plasma með miðgildi (min-max) t_{max} 6 (3-24) klst., með nokkrum toppum sem sjást á fyrstu 24 klst. hjá sumum sjúklingum. Nýting TAGRISSO er 70% (90%CI 67, 73). Miðað við klíniska rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum sem fengu 80 mg hefur fæða ekki klínískt marktæk áhrif á aðgengi osimertinibs. (AUC aukning um 6% (90% CI -5, 19) og C_{max} minnkun um 7% (90% CI -19, 6)). Hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum sem fengu 80 mg töflu þar sem sýrustig í maga var hækkað með gjöf omeprazols í 5 sólarhringa komu ekki áhrif á útsetningu fyrir osimertinibi fram (AUC aukning um 7% og C_{max} aukning um 2%) og var 90%CI fyrir hlutfall útsetningar innan 80-125% marka.

Dreifing

Þýðismat á dreifingarrúmmáli við jafnvægi (V_{ss}/F) fyrir osimertinib er 918 l sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. *In vitro* er binding osimertinibs við plasmaprótein 94,7% (5,3% laus). Einnig hefur sést að osimertinib binst samgilt við plasmaprótein hjá rottum og mönnum, albúmín í mannasermi og lifrarfrumur í rottum og mönnum.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að umbrot osimertinibs séu fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP3A5. Byggt á gögnum sem liggja nú fyrir er þó ekki hægt að útiloka aðrar umbrotsleiðir að fullu.

Byggt á rannsóknum *in vitro* hafa 2 lyfjafraeðileg virk umbrotsefni (AZ7550 og AZ5104) síðan verið greind í plasma hjá forklínískum tegundum og mönnum eftir inntöku osimertinibs; AZ7550 sýndi svipaða lyfjafraeðilega eiginleika og TAGRISSO en AZ5104 sýndi meiri virkni á bæði stökkbreytt og villigerðar EGFR. Bæði umbrotsefni birtust hægt í plasma eftir lyfjagjöf TAGRISSO hjá sjúklingum, með miðgildi (min-max) t_{max} 24 (4-72) og 24 (6-72) klst., í sömu röð. Í mannplasma var upphafsefnið osimertinib ábyrgt fyrir 0,8% af heildargeislavirkni, og umbrotsefnin 2 með 0,08% og 0,07% af heildargeislavirkni, með meirihluta geislavirkinnar bundna með samgildum tengjum við plasmaprótein. Margfeldismeðaltalsútsetning fyrir bæði AZ5104 og AZ7550, byggð á AUC, var u.þ.b. 10% hvor af útsetningu fyrir osimertinibi við jafnvægi.

Aðalumbrotsleiðir osimertinibs voru oxun og afalkýlering. Að minnsta kosti 12 efnasambönd sáust í samsöfnuðum þvag- og saursýnum frá mönnum, og voru 5 efnasambönd >1% af skammtinum, óbreytt osimertinib, AZ5104 og AZ7550 voru 1,9, 6,6 og 2,7% af skammtinum en cysteinyl viðhengi (M21) og óþekkt umbrotsefni (M25) voru 1,5% og 1,9% af skammtinum, í sömu röð.

Byggt á *in vitro* rannsóknum er osimertinib samkeppnishemill CYP3A4/5 en ekki CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2E1 við klínískt mikilvæga þéttni. Byggt á *in vitro* rannsóknum er osimertinib ekki hemill UGT1A1 og UGT2B7 við klínískt mikilvæga þéttni hvað varðar lifur. Hömlun UGT1A1 í þörmum er möguleg en klínísk áhrif eru ekki þekkt.

Brotthvarf

Eftir inntöku á stökum skammti af 20 mg voru 67,8% endurheimt í saur, (1,2% sem upphafsefni) en 14,2% af gefnum skammti (0,8% sem upphafsefni) fannst í þvagi í 84 daga sýnasöfnun. Óbreytt osimertinib var u.þ.b. 2% af brotthvarfi, 0,8% í þvagi og 1,2% í saur.

Milliverkanir við flutningsprótein

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að osimertinib er ekki hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3. Osimertinib hamlar ekki *in vitro* OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 og MATE2K við klíníska þéttni.

Áhrif osimertinibs á P-glýkóprótein og viðnámsprótein brjóstakrabbameins

Byggt á *in vitro* rannsóknum er osimertinib hvarfefni P-gp og BCRP, en ólíklegt er að það valdi klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum við virk efni af völdum osimertinibs í klínískum skömmtum. Byggt á *in vitro* gögnum er osimertinib hemill BCRP og P-gp (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá þýði (n=1.367) sáust engin marktæk tengsl milli áætlaðrar útsetningar við jafnvægi (AUC_{ss}) og aldurs sjúklings (bil: 25 til 91 árs), kyns (65% konur), kynþáttar (þ. á m. hvítur kynþáttur, asískur, japanskur, kínverskur og sjúklingar sem voru hvorki af asískum né hvítum kynstofni), vali á meðferð og reykinga (n=34 núverandi reykingafólk, n=419 fyrrverandi reykingafólk). Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að líkamsþyngd væri mikilvæg skýribreyta með væntanlegri breytingu á AUC_{ss} fyrir osimertinib minni en 20% fyrir líkamsþyngd á bilinu 88 kg til 43 kg, í sömu röð (95% til 5% hlutfallsmörk), borið saman við AUC_{ss} fyrir miðgildi líkamsþyngdar 61 kg. Þegar ytri mörk líkamsþyngdar eru skoðuð, frá <43 kg í >88 kg voru umbrotshlutföll AZ5104 á bilinu 11,8% til 9,6% en fyrir AZ7550 voru þau á bilinu 12,8% til 8,1%, í sömu röð. Á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum hjá þýði kom í ljós að albúmín í sermi væri marktæk skýribreyta með væntanlegri breytingu á AUC_{ss} fyrir osimertinib <30% fyrir albúmín á bilinu 29 til 46 g/l, í sömu röð (95% til 5% hlutfallsmörk), borið saman við AUC_{ss} fyrir miðgildi albúmíns í upphafi 39 g/l. Þessar breytingar í útsetningu vegna mismunar á líkamsþyngd eða albúmíns í upphafi eru ekki taldar klínískt mikilvægar.

Skert lifrarstarfsemi

Brotthvarf osimertinibs er fyrst og fremst um lifur. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með ýmsar gerðir af föstum æxlum og sem voru með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A, meðalskor = 5,3; n=7) eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B, meðalskor = 8,2; n=5) varð engin aukning útsetningar samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (n=10) eftir stakan 80 mg skammt af

TAGRISSE. Hlutfall margfeldis meðaltals (geometric mean ratio) (90% CI) AUC og C_{max} fyrir osimertinib var 63,3% (47,3; 84,5) og 51,4% (36,6; 72,3) hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 68,4% (49,6; 94,2) og 60,7% (41,6; 88,6) hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi; fyrir umbrotsefnið AZ5104 var AUC og C_{max} 66,5% (43,4; 101,9) og 66,3% (45,3; 96,9) hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 50,9% (31,7; 81,6) og 44,0% (28,9; 67,1) hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi, samanborið við útsetningu hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum voru ekki tengsl milli lífmarka lifrarstarfsemi (ALAT, ASAT, bílirúbín) og útsetningar fyrir osimertinibi. Lífmark skertrar lifrarstarfsemi, albúmín í sermi, hafði áhrif á lyfjahvörf osimertinibs. Í klínískum rannsóknum voru útilokaðir sjúklingar með ASAT eða ALAT $>2,5 \times ULN$ (efri eðlileg mörk) eða $<5,0 \times ULN$ eða með heildar bilirubin $>1,5 \times ULN$ vegna undirliggjandi illkynja sjúkdóms. Byggt á lyfjahvarfagreiningu á 134 sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi, 8 sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi og 1.216 sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi var útsetning fyrir osimertinibi svipuð. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískri rannsókn var 1,85-föld aukning á AUC (90% CI; 0,94, 3,64) og 1,19-föld aukning á C_{max} (90% CI: 0,69, 2,07) hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CLcr 15 til minna en 30 ml/mín.; n=7) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr 90 ml/mín. eða meira; n=8) eftir stakan 80 mg skammt af TAGRISSE til inntöku. Enn frekar, byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 593 sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CLcr 60 til minna en 90 ml/mín.), 254 sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (CLcr 30 til minna en 60 ml/mín.), 5 sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CLcr 15 til minna en 30 ml/mín.) og 502 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (jöfn eða meiri en 90 ml/mín.), var útsetning fyrir osimertinibi svipuð. Sjúklingar með CLcr minni en eða jöfn 10 ml/mín. voru ekki með í klínísku rannsóknunum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðaleiturverkanir sem sást í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum voru rýrnun, bólga og/eða hrörnunarbreytingar sem höfðu áhrif á þekjuvef hornhimnu (ásamt hálfgegnisæi og ógegnisæi hornhimnu í hundum sem sést við augnskoðun), meltingarveg (þ. á m. tungu), húð og æxlunarfæri karl- og kvendýra með afleiddum breytingum í milta. Þessar eiturverkanir komu fram við plasmabéttni sem var lægri en sést hjá sjúklingum við 80 mg meðferðarskammta. Eiturverkanir sem voru til staðar eftir 1 mánuð af lyfjagjöf voru að stórum hluta afturkræfar innan 1 mánaðar eftir að lyfjagjöf var hætt að undanskildum bata að hluta til hvað varðar breytingar á hornhimnu.

Osimertinib fór yfir óskaddaðan blóð-heilaþröskuld cynomolgus apa (lyfjagjöf í bláæð), rotta og músa (lyfjagjöf um munn).

Forklínískar upplýsingar gefa til kynna að osimertinib og umbrotsefni þess (AZ5104) hamli h-ERF göngunum, og ekki sé hægt að útiloka lengingu á QTc.

Krabbameinsvaldandi áhrif og framköllun stökkbreytinga

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar á osimertinibi. Osimertinib olli ekki skemmdum á erfðaeftni í greiningum *in vitro* og *in vivo*.

Eiturverkanir á æxlun

Hrörnunarbreytingar sást í eistum hjá rottum og hundum sem fengu osimertinib í ≥ 1 mánuð og minnkun var á frjósemi karldýra hjá rottum eftir útsetningu fyrir osimertinibi í 3 mánuði. Þetta sást við klínískt mikilvæga plasmabéttni. Meinafræðilegar breytingar á eistum sem sást eftir 1 mánaðar lyfjagjöf voru afturkræfar hjá rottum, hins vegar er ekki hægt að gefa ákveðið svar varðandi þessar vefjabreytingar hjá hundum.

Byggt á dýraránnsóknunum, er hugsanlegt að frjósemi kvendýra skerðist af völdum meðferðar með osimertinibi. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sást aukin tíðni gangmálahlés,

hrömunar gulbúa í eggjastokkum og þynningar þekjuvefs í legi og leggöngum hjá rottum sem voru útsettar fyrir osimertinibi í ≥ 1 mánuð við klínískt mikilvæga skammta. Áhrifin á eggjastokkana sem sáust eftir 1 mánaðar lyfjagjöf voru afturkræf. Í rannsókn á frjósemi kvendýra hjá rottum hafði gjöf osimertinibs í skömmtunum 20 mg/kg/sólarhring (um það bil jafnt ráðlögðum klínískum dagsskammti, 80 mg) engin áhrif á tíðahring eða fjölda unगाfullra rotta, en olli snemmbúnum fósturdaða. Niðurstöðurnar sýndu merki um afturkræfni eftir 1 mánuð án lyfjagjafar.

Í aðlagaðri rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum olli osimertinib dauða fósturvísis þegar unगाfullum rottum var gefið lyfið áður en hreiðrun fósturvísis átti sér stað. Þessi áhrif sáust við skammta sem móðirin þoldi, 20 mg/kg, þegar útsetning var jafngild útsetningu hjá mönnum við ráðlagða 80 mg á sólarhring skammta (byggt á heildar AUC). Útsetning við 20 mg/kg skammt og hærri meðan á myndun líffæra stendur olli minni fósturþyngd en engin áhrif sáust á byggingu ytri eða innri líffæra. Þegar osimertinib var gefið unगाfullum rottum alla meðgönguna og í upphafi mjólkurgjafar sást greinileg útsetning fyrir osimertinibi og umbrotsefnum þess hjá ungum á spena ásamt minnkuðum lífslíkum afkvæma og lélegum vexti (við skammta 20 mg/kg og hærri).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól

Örkristallaður sellulósi

Lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi

Natríumsterýlfúmarat

Töfluhúð

Polývínýl alkóhól

Títantvíoxíð (E 171)

Makrógól 3350

Talkúm

Gult járnnoxíð (E 172)

Rautt járnnoxíð (E 172)

Svart járnnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rifgataðar ál/ál stakskammtaþynnur. Askja með 30x1 töflum (3 þynnur).

Rifgataðar ál/ál stakskammtaþynnur. Askja með 28x1 töflum (4 þynnur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmuhúðaðar töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2.febrúar 2016
Dagsetning nýjustu endurnýjunar: 12. desember 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-15185 Södertälje
SVÍÐJÓÐ

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

TAGRISSO 40 mg filmuhúðaðar töflur
osimertinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg osimertinib (sem mesylat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

TAGRISSO 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

TAGRISSO 80 mg filmuhúðaðar töflur
osimertinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg osimertinib (sem mesylat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

TAGRISSE 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (RIFGATAÐAR) MEÐ 10 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM
ÞYNNUR (RIFGATAÐAR) MEÐ 7 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM

1. HEITI LYFS

TAGRISSO 40 mg töflur
osimertinib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (RIFGATAÐAR) MEÐ 10 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM
ÞYNNUR (RIFGATAÐAR) MEÐ 7 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM

1. HEITI LYFS

TAGRISSO 80 mg töflur
osimertinib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

TAGRISSO 40 mg filmuhúðaðar töflur
TAGRISSO 80 mg filmuhúðaðar töflur
osimertinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TAGRISSO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota TAGRISSO
3. Hvernig nota á TAGRISSO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TAGRISSO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TAGRISSO og við hverju það er notað

TAGRISSO inniheldur virka efnið osimertinib sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteínkínasahemlar sem eru notuð við meðferð krabbameins. TAGRISSO er notað til að meðhöndla fullorðna með tegund lungnakrabbameins sem kallast „lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð“. Ef próf hefur sýnt að krabbameinið hefur ákveðnar breytingar (stökkbreytingar) í geni sem kallast „EGFR“ (vaxtarþáttarviðtaki í húðþekju) og hefur dreift sér í hitt lungað eða til annarra líffæra er líklegt að krabbameinið svari meðferð með TAGRISSO. TAGRISSO getur verið ávísað þér:

- sem fyrsta meðferð sem þú færð við krabbameininu eða
- í vissum tilvikum ef þú hefur fengið meðferð við krabbameininu áður með öðru lyfi úr flokki próteínkínasahemla.

Hvernig TAGRISSO verkar

TAGRISSO verkar með því að blokka EGFR og getur hjálpað til við að hægja á eða stöðva vöxt á lungnakrabbameininu. Það getur einnig hjálpað til við að minnka stærð æxlisins.

- Ef TAGRISSO er fyrsti próteínkínasahemillinn sem þú færð þýðir það að krabbameinið inniheldur galla í EGFR geninu, t.d. „úrfelling í táknröð 19“ eða „útskiptistökkbreyting í táknröð 21“.
- Ef krabbameinið hefur versnað á meðan þú fékkst meðferð með öðrum próteínkínasahemli þýðir það að krabbameinið inniheldur genagalla sem kallast „T790M“. Vegna gallans getur verið að hinn próteínkínasahemillinn verki ekki lengur.

Hafir þú spurningar um hvernig lyfið verkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað þessu lyfi skaltu spyrja lækninn.

2. Áður en byrjað er að nota TAGRISSO

Ekki má nota TAGRISSO

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir osimertinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar TAGRISSO.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en TAGRISSO er notað ef:

- þú hefur verið með bólgu í lungum (sjúkdómur sem kallast „millivefslungnasjúkdómur“).
- þú hefur einhvern tíma haft hjartakvilla – lækinn gæti viljað fylgjast vel með þér.
- þú hefur sögu um augnvandamál.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar lyfið.

Láttu lækinn vita tafarlaust meðan þú notar þetta lyf ef:

- þú finnur skyndilega fyrir erfiðleikum við öndun með hósta eða hita.
- þú færð svæsna húðflögnun.
Sjá frekari upplýsingar í „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Börn og unglíngar

TAGRISSO hefur ekki verið rannsakað hjá börnum eða unglíngum. Ekki gefa börnum eða unglíngum undir 18 ára aldri þetta lyf.

Notkun annarra lyfja samhliða TAGRISSO

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um náttúrulyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er vegna þess að TAGRISSO getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á hvernig TAGRISSO verkar.

Segðu læknum frá því áður en þú notar TAGRISSO ef þú ert að nota einhver eftirtalinna lyfja:

Eftirfarandi lyf geta dregið úr verkun TAGRISSO:

- Fenytoin, carbamazepin eða fenobarbital – notuð við flogum eða krömpum.
- Rifabutin eða rifampicin – notuð við berklum.
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – náttúrulyf notað við þunglyndi.

TAGRISSO getur haft áhrif á hversu vel eftirfarandi lyf verka og/eða aukið á aukaverkanir þessara lyfja:

- Rosuvastatin – notað til að lækka kólesteról.
- Hormónagetnaðarvarnartöflur – notaðar til að koma í veg fyrir þungun.
- Bosentan – notað við háum blóðþrýstingi í lungum.
- Efavirenz og etravirin – notuð til að meðhöndla HIV-sýkingar/alnæmi.
- Modafinil – notað við svefntruflunum.
- Dabigatran – notað til að koma í veg fyrir blóðtappa.
- Digoxin – notað við óreglulegum hjartslætti eða öðrum hjartakvillum.
- Aliskiren – notað við háum blóðþrýstingi.

Ef þú notar einhver lyfjanna sem talin eru upp hér á undan skaltu segja læknum frá því áður en þú notar TAGRISSO. Læknirinn ræðir viðeigandi meðferðarmöguleika við þig.

Meðganga – upplýsingar fyrir konur

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Ef þú verður þunguð meðan meðferð stendur yfir skaltu tafarlaust segja læknum frá því. Læknirinn ákveður með þér hvort þú átt að halda áfram að nota TAGRISSO.
- Þú skalt ekki verða þunguð meðan þú notar þetta lyf. Ef þú getur orðið þunguð skaltu nota virka getnaðarvörn. Sjá „Getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla“ hér á eftir.
- Ef þú fyrirhugar að verða þunguð eftir að hafa notað síðasta skammt þessa lyfs skaltu leita ráða hjá læknum. Þetta er vegna þess að eitthvað af lyfinu getur orðið eftir í líkamanum (sjá ráðleggingar varðandi getnaðarvarnir hér á eftir).

Meðganga – upplýsingar fyrir karla

- Ef maki þinn verður þungaður meðan þú notar lyfið skaltu tafarlaust segja læknum frá því.

Getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla

Meðan á meðferð stendur verður þú að nota virka getnaðarvörn.

- TAGRISSO gæti haft áhrif á hversu vel hormónagetnaðarvarnir til inntöku virka. Ræddu við læknum um bestu aðferðir við getnaðarvörn.
- TAGRISSO getur borist í sæði. Þess vegna er mikilvægt að karlar noti einnig virka getnaðarvörn.

Þú verður að halda því áfram eftir að meðferð með TAGRISSO er lokið:

- **Konur** – notið getnaðarvörn í 2 mánuði á eftir.
- **Karlar** – notið getnaðarvörn í 4 mánuði á eftir.

Brjóstgjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan þetta lyf er notað. Þar sem ekki er vitað hvort það hafi hættu í för með sér fyrir barnið.

Akstur og notkun véla

TAGRISSO hefur engin eða engin merkjanleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Upplýsingar um önnur innihaldsefni lyfsins

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól natríum (23 mg) í hverri 40 mg eða 80 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á TAGRISSO

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka

- Ráðlagður skammtur er ein 80 mg tafla á hverjum degi.
- Ef það er nauðsynlegt getur læknirinn minnkað skammtinn í eina 40 mg töflu á hverjum degi.

Hvernig á að taka lyfið

- TAGRISSO er ætlað til inntöku. Gleypið töfluna heila með vatni. Ekki má mylja, kljúfa eða tyggja töfluna.
- Takið TAGRISSO inn á hverjum degi á sama tíma.
- Taka má lyfið inn með eða án matar.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna getur þú blandað hana í vatni:

- Setjið töfluna í glas.
- Bætið við 50 ml (um það bil tveir þriðju af glasi) af vatni (án kolsýru) – ekki nota annan vökva.
- Hrærið í vatninu þar til taflan hefur brotnað upp í örsmáar agnir – taflan leysist ekki fullkomlega upp.
- Drekkið vatnið samstundis.
- Til að vera viss um að allt lyfið hafi verið tekið inn á að skola glasið vel með öðrum 50 ml af vatni og drekka það.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar stærri skammt en þinn venjulega skammt skaltu hafa samband við lækinn eða næsta sjúkrahús án tafar.

Ef gleymist að nota TAGRISSO

Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Hins vegar ef minna en 12 klst. eru þar til komið er að næsta skammti skaltu sleppa gleymda skammtinum. Taktu næsta venjulega skammt á áætluðum tíma.

Ef hætt er að nota TAGRISSO

Ekki hætta að nota þetta lyf – ræddu við lækinn fyrst. Mikilvægt er að taka þetta lyf á hverjum degi, eins lengi og lækinn hefur ávísað því.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú finnur fyrir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- Skyndilegir öndunarerfiðleikar með hósta eða hita – þetta getur verið einkenni um bólgu í lungum (sjúkdómur sem kallast „millivefslungnasjúkdómur“). Flest tilvik er hægt að meðhöndla en sum tilvik hafa verið banvæn. Læknirinn gæti viljað stöðva notkun TAGRISSO ef þú færð þessa aukaverkun. Þessi aukaverkun er algeng: getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.
- Við aukna tármyndun, ljósnæmi, augnverk, roða í augum eða sjónbreytingar. Þessi aukaverkun er sjaldgæf: getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.
- Stevens-Johnson heilkenni, sem getur komið fram sem rauðleitar húðdröfnur sem líkjast marki á skotskífu eða hringlaga flekkir á búknum, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum og undanfari þeirra getur verið hiti og flensulík einkenni. Þessi aukaverkun er mjög sjaldgæf: getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum. Sjá einnig kafla 2.
- Markskífuútbrot (target lesion), sem eru húðviðbrögð sem eru hringlaga (benda til regnbogaróða). Þessi aukaverkun er sjaldgæf: getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Þú skalt láta lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir þessum alvarlegu aukaverkunum sem taldar eru upp hér á undan.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur – þetta getur komið og farið meðan á meðferð stendur. Segðu læknum frá því ef niðurgangurinn hverfur ekki eða verður alvarlegur.

- Húð- eða naglakvillar – einkenni geta verið verkur, kláði, þurrkur í húð, útbrot, roði í kringum neglur á fingrum. Þetta er líklegra á svæðum sem eru útsett fyrir sól. Notkun rakakrems reglulega á húð og neglur getur hjálpað til við þetta. Segðu læknum frá því ef húð- eða naglakvillar versna.
- Munnbólga – bólga í slímhúð munns.
- Fækkun hvítra blóðfrumna (hvítra blóðkorna, eitelfruma eða daufkynninga).
- Fækkun blóðflagna í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bólga í æðum í húð. Þetta getur litið út eins og mar eða blettir með útbrotum sem fölna ekki ef þrýst er á þá (non-blanching).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á TAGRISSO

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu (EXP) sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki skal nota pakkningu sem er skemmd eða virðist hafa verið átt við.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TAGRISSO inniheldur

- Virka innihaldsefnið er osimertinib (sem mesylat). Hver 40 mg tafla inniheldur 40 mg af osimertinibi. Hver 80 mg tafla inniheldur 80 mg af osimertinibi.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, örkristallaður sellulósi, lítið útskiptur hýdroxýprópýl sellulósi, natríumsterýlfúmarat, pólývínýl alkóhól, títantvíoxíð, makrógól 3350, talkúm, gult járnnoxíð, rautt járnnoxíð, svart járnnoxíð (sjá í kafla 2 „Upplýsingar um önnur innihaldsefni lyfsins“).

Lýsing á útliti TAGRISSO og pakkningastærðir

TAGRISSO 40 mg eru ljósbrúnar, filmuhúðaðar, kringlóttar og tvíkúptar töflur, með „AZ“ og „40“ ígreypu á annarri hliðinni og hin hliðin er slétt.

TAGRISSO 80 mg eru ljósbrúnar, filmuhúðaðar, sporöskjulaga og tvíkúptar töflur, með „AZ“ og „80“ ígreypu á annarri hliðinni og hin hliðin er slétt.

TAGRISSO kemur í þynnum sem innihalda 30 x 1 filmuhúðaða töflu í öskju sem inniheldur 3 þynnur með 10 töflum hver.

TAGRISSO kemur í þynnum sem innihalda 28 x 1 filmuhúðaða töflu í öskju sem inniheldur 4 þynnur með 7 töflum hver.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>