

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAGRISSO 40 mg plėvele dengtos tabletės  
TAGRISSO 80 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### TAGRISSO 40 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg osimertinibo (mesilato pavidalo).

### TAGRISSO 80 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg osimertinibo (mesilato pavidalo).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

### TAGRISSO 40 mg tabletės

Tabletėje yra 0,3 mg natrio.

### TAGRISSO 80 mg tabletės

Tabletėje yra 0,6 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

### TAGRISSO 40 mg plėvele dengtos tabletės

Smėlio spalvos, 9 mm dydžio, apvali, abipus išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įgilintos žymos „AZ“ ir „40“, o kita pusė yra lygi.

### TAGRISSO 80 mg plėvele dengtos tabletės

Smėlio spalvos, 7,25 x 14,5 mm dydžio, ovali, abipus išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įgilintos žymos „AZ“ ir „80“, o kita pusė yra lygi.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

TAGRISSO monoterapija skirta:

- suaugusių pacientų IB-III A stadijų nesmulkiąstelinio plaučių vėžio (angl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), turinčio epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) 19 egzono delecijas arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijas, adjuvantiniam gydymui po visiškos naviko rezekcijos (žr. 5.1 skyrių);

- suaugusių pacientų lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSCLC, turinčio aktyvinančių EGFR mutacijų, pirmaeiliam gydymui;
- suaugusių pacientų, lokaliai išplitusio arba metastazinio EGFR T790M mutacijai teigiamo NSCLC, gydymui.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą TAGRISSO turi pradėti gydytojas, kuris turi gydymo priešvėžiniais vaistiniaisiais preparatais patirties.

Svarstant TAGRISSO vartojimo galimybę, reikia validuotu metodu ištirti EGFR mutacijos būklę (planuojant adjuvantinį gydymą – navike, o planuojant lokaliai išplitusio arba metastazavusio vėžio gydymą – navike arba plazmoje) (žr. 4.4 skyrių).

### Dozavimas

Rekomenduojama vartoti 80 mg osimertinibo 1 kartą per parą.

Adjuvantinis gydymas taikomas tol, kol liga atsinaujins arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Ilgesnės kaip 3 metų trukmės gydymas netirtas.

Lokaliai išplitusio arba metastazavusio plaučių vėžio gydymas taikomas tol, kol liga pradės progresuoti arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleistą TAGRISSO dozę būtina suvartoti prisiminus, išskyrus atvejį, kai iki laiko kitai dozei liko mažiau kaip 12 val.

TAGRISSO galima vartoti valgant arba nevalgius, kasdien tuo pačiu laiku.

### Dozės koregavimas

Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali tekti laikinai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinti jo dozę. Jeigu reikia sumažinti dozę, vartojama 40 mg 1 kartą per parą.

Dozės mažinimo dėl nepageidaujamų reakcijų rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje.

### 1 lentelė. Rekomenduojamas TAGRISSO dozės koregavimas

<b>Pažeistas organas</b>	<b>Nepageidaujama reakcija <sup>a</sup></b>	<b>Dozės koregavimas</b>
<i>Plaučiai</i> <sup>b</sup>	ILD / pneumonitas	Nutraukti TAGRISSO vartojimą (žr. 4.4 skyrių).
<i>Širdis</i> <sup>b</sup>	Koreguotas QT intervalas (QTc) bent 2 skirtingose EKG ilgesnis kaip 500 msek.	Laikina nutraukti TAGRISSO vartojimą, kol QTc intervalas pasidarys trumpesnis kaip 481 msek. arba toks kaip iki gydymo (jei tada jis buvo QTc 481 msek. ar ilgesnis), o paskui tęsti gydymą mažesne doze (40 mg).
	Pailgėjęs QTc intervalas ir sunkios aritmijos požymiai ir (arba) simptomai	Visam laikui nutraukti TAGRISSO vartojimą.
<i>Oda</i> <sup>b</sup>	Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas	Visam laikui baigti TAGRISSO vartojimą.

<i>Kraujo ir limfinė sistema<sup>b</sup></i>	Aplazinė anemija	Visam laikui baigti TAGRISSO vartojimą.
<i>Kiti</i>	3 ar didesnio laipsnio nepageidaujama reakcija	Laikinai (iki 3 sav.) nutraukti TAGRISSO vartojimą
	3 ar didesnio laipsnio nepageidaujama reakcija, palengvėjusi iki 0-2 laipsnio po to, kai TAGRISSO nebuvo vartojama iki 3 sav.	Galima vėl vartoti tą pačią (80 mg) arba mažesnę (40 mg) TAGRISSO dozę
	3 ar didesnio laipsnio nepageidaujama reakcija, nepalengvėjusi iki 0-2 laipsnio po to, kai TAGRISSO nebuvo vartojama iki 3 sav.	Visam laikui nutraukti TAGRISSO vartojimą

<sup>a</sup> Pastaba: klinikinių nepageidaujamų reiškinių intensyvumas vertinamas pagal Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute*, NCI) nustatytų vieningų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) 4.0 versiją.

<sup>b</sup> Išsamiau žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

EKG – elektrokardiograma, QTc – pagal širdies susitraukimų dažnį koreguotas QT intervalas.

### Ypatingos populiacijos

Dėl paciento amžiaus, kūno svorio, lyties, rasės ar rūkymo dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Klinikinių tyrimų duomenimis, dozės nereikia koreguoti nei lengvai sutrikusią (Child Pugh A klasė), nei vidutiniškai sutrikusią (Child Pugh B) kepenų funkciją turintiems pacientams. Panašiai, remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, dozės nerekomenduojama koreguoti pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi (bendro bilirubino  $\leq$  viršutinė normos riba [VNR] ir aspartato aminotransferazės [AST]  $>$  VNR, arba bendro bilirubino nuo  $>$  1 iki 1,5 VNR nepriklausomai nuo AST) arba vidutiniškai sutrikusi (bendro bilirubino nuo 1,5 iki 3 kartų daugiau už VNR, o AST koncentracija bet kokia). Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, neištirti. Kol bus gauta daugiau duomenų pacientams, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Klinikinių tyrimų ir populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai, vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Šio vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo duomenų pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas, apskaičiuotas pagal *Cockcroft* ir *Gault* formulę, yra  $<$  15 ml/min.) arba yra dializuojami, nėra. Jeigu inkstų funkcija sunkiai sutrikusi arba pacientas serga galutinės stadijos inkstų liga, šio vaistinio preparato skiriama atsargiai.

### Vaikų populiacija

TAGRISSO saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas yra skirtas vartoti per burną. Tabletetę reikia nuryti nepažeistą, užgeriant vandeniu, jos negalima traiškyti, laužyti ar kramtyti.

Jeigu pacientas negali nuryti tabletes, ją galima ištirpinti 50 ml negazuoto vandens. Reikia įmesti į vandenį nesutraiškytą tabletę, pamaišyti, kol ji ištirps, ir nedelsiant išgerti. Kad neliktų likučių, paskui reikia įpilti dar pusę stiklinės vandens, ir nedelsiant išgerti. Kitų skysčių pilti negalima.

Jeigu vaistinį preparatą reikia vartoti per nosies-skrandžio vamzdelį, tai jis ruošiamas kaip aprašyta aukščiau, bet pradiniam tirpalui gaminti ir likučiams nuplauti reikia vartoti po 15 ml. Reikia supilti gautus 30 ml skysčio laikantis nosies-skrandžio vamzdelio gamintojo nurodymų, o paskui tinkamai praplauti vandeniu. Tirpalą ir jo likučius reikia suvartoti per 30 min. po to, kai tabletė įdedama į vandenį.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kartu su TAGRISSO negalima vartoti jonažolės preparatų.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### EGFR mutacijos tyrimas

Svarstant TAGRISSO vartojimo adjuvantiniam gydymui po visiškos NSCLC rezekcijos galimybę svarbu atsižvelgti, kad šio gydymo tinkamumą rodo teigiama EGFR mutacijos būklė, t.y. 19 egzono delecijos (Ex19del) arba 21 egzono L858R substitucijos (L858R) mutacijos buvimas. Būtina validuotu metodu klinikinėje laboratorijoje iširti navikinio audinio DNR, gautą atlikus biopsiją arba chirurginę operaciją.

Svarstant TAGRISSO vartojimo lokaliai progresavusiam arba metastaziniam NSCLC gydyti galimybę, svarbu rasti EGFR mutaciją navikinėje DNR. Tam reikia validuotu metodu iširti navikinę DNR, gautą iš audinio mėginio, arba cirkuliuojančią navikinę DNR (angl. *circulating tumour DNA*, ctDNA), gautą iš plazmos mėginio.

Naviko audinio arba plazmos mėginyje rasta EGFR mutacija (aktyvinanti EGFR mutacija pirmaeilio gydymo atveju arba T790M mutacijos po naviko progresavimo arba gydymo EGFR TKI) rodo gydymo TAGRISSO tinkamumą. Vis dėlto pažymėtina, kad jei plazmos ctDNA mėginys yra neigiamas, tai, jeigu įmanoma, rekomenduojama atlikti ir navikinio audinio mėginį, kadangi plazmos mėginio rezultatas gali būti klaidingai neigiamas.

Galima naudoti tik tvirtus, patikimus ir jautrius testus, kurių tinkamumas EGFR mutacijos būklei nustatyti yra įrodytas.

#### Intersticinė plaučių liga (ILD)

TAGRISSO klinikinių tyrimų metu užfiksuota sunkių, pavojingų gyvybei ir net mirtinų intersticinės plaučių ligos (angl. *Interstitial Lung Disease*, ILD) atvejų ir į ją panašių nepageidaujamų reakcijų (pvz., pneumonitas). Daugumos pacientų būklė pagerėjo arba sutrikimai praėjo gydymą nutraukus. Klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, anksčiau sirgę ILD, vaistų sukelta ILD, radiacijos sukeltu pneumonitu, kurių teko gydyti steroidais, arba turėję kokių nors ILD aktyvumo požymių (žr. 4.8 skyrių).

ILD ar į ją panašių nepageidaujamų reakcijų užfiksuota 3,7 % iš 1479 pacientų, vartojusių TAGRISSO ADAURA, FLAURA ir AURA tyrimų metu. Gydant lokaliai išplitusį arba metastazavusį vėžį, užfiksuoti 5 mirties atvejai. Taikant adjuvantinį gydymą, mirties atvejų neužfiksuota. ILD pasireiškė 10,9 % japonų, 1,6 % azijiečių ir 2,5 % ne azijiečių (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu pasireikštų ūminių plaučių sutrikimų simptomų (dusulys, kosulys, karščiavimas) ir (arba) jie dėl neaiškios priežasties pasunkėtų, tai reikia kruopščiai ištirti pacientą, kad būtų atmesta ILD diagnozė. Laikotarpiui, kol šie simptomai bus ištirti, vaistinio preparato vartojimą būtina nutraukti. Diagnozavus ILD, reikia nutraukti TAGRISSO vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Galimybę vėl skirti TAGRISSO galima svarstyti tik kruopščiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

#### Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas

Užfiksuota retų pranešimų apie Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS), susijusių su TAGRISSO vartojimu. Prieš pradėdant gydymą, reikia informuoti pacientą apie SJS požymius ir simptomus. Jeigu pasireikštų SJS būdingų požymių ar simptomų, reikia nedelsiant laikinai arba visam laikui nutraukti TAGRISSO vartojimą.

#### Pailgėjęs QTc intervalas

TAGRISSO vartojantiems pacientams pailgėja QTc intervalas. Dėl pailgėjusio koreguoto QT intervalo gali padidėti skilvelių tachiaritmijų (pvz., *Torsade de pointes*) ir staigios mirties rizika. Vis dėlto ADAURA, FLAURA ir AURA tyrimų metu aritmijos reiškinių nenustatyta (žr. 4.8 skyrių). Pacientų, kurių elektrokardiograma (EKG) ramybėje rodė kliniškai reikšmingą ritmo ar laidumo sutrikimą (pvz., ilgesnį kaip 470 msek. QTc intervalą), į šiuos tyrimus neįtraukta (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu įmanoma, reikia neskirti TAGRISSO esant įgimtam ilgo QT sindromui. Jeigu yra stazinis širdies nepakankamumas, elektrolitų anomalijų arba pacientas kartu vartoja vaistinių preparatų, ilginančių QTc intervalą, būtina įvertinti poreikį periodiškai registruoti elektrokardiogramą (EKG) ir tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu koreguotas QT intervalas (QTc) bent 2 skirtingose EKG pasidaro ilgesnis kaip 500 msek., reikia laikinai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą, kol jis vėl sutrumpės iki < 481 msek. Arba pasidarys kaip iki gydymo (jei tada jis buvo QTc 481 msek. Ar ilgesnis), o paskui tęsti gydymą mažesne TAGRISSO doze kaip nurodyta 1 lentelėje. Osimertinibo vartojimą būtina nutraukti visam laikui nustatius pailgėjusį koreguotą QT intervalą ir bent vieną iš šių sutrikimų: *Torsade de pointes*, daugiaformę skilvelių tachikardiją arba sunkios aritmijos požymių ar simptomų.

#### Širdies susitraukimų jėgos pokyčiai

Klinikinių tyrimų metu kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (*angl. Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) sumažėjimas bent 10 % arba iki nesiekiančios 50 % užfiksuotas 3,2 % (40 iš 1233) TAGRISSO vartojusių pacientų, kurių LVEF tirta iš pradžių ir bent kartą vėliau. Jeigu pacientas turi širdies ligų rizikos faktorių arba serga liga, turinčia įtakos LVEF, tai reikia įvertinti poreikį stebėti širdies veiklą, įskaitant pradinės ir vėlesnės LVEF matavimus. Gydymo metu pasireiškus reikšmingų širdies sutrikimų požymių ar simptomų, reikia įvertinti poreikį ištirti širdį, įskaitant LVEF. Placebu kontroliuoto adjuvantinio gydymo tyrimo (ADAURA) metu 1,6 % (5 iš 312) TAGRISSO ir 1,5 % (5 iš 331) placebo vartojusių pacientų LVEF sumažėjo 10 % ar daugiau, pasiekdama mažesnę kaip 50 %.

#### Keratitas

ADAURA, FLAURA ir AURA tyrimų metu keratitas užfiksuotas 0,7 % (n = 10) iš 1479 pacientų, vartojusių TAGRISSO. Pasireiškus požymių ar simptomų, kurie gali rodyti keratitą (pvz., kuriam nors iš šių ūminių sutrikimų arba jų paūmėjimui: akies uždegimui, ašarojimui, jautrumui šviesai, neaiškiam matymui, akies skausmui ir / arba paraudimui), pacientą reikia nedelsiant nukreipti oftalmologo konsultacijai (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

#### Aplazinė anemija

Osimertinibą vartojusiems pacientams pranešta apie retus aplazinės anemijos atvejus, tarp kurių buvo pasibaigusios mirtimi. Prieš pradėdant gydymą šiuo vaistiniu preparatu pacientus reikia informuoti

apie aplazinės anemijos požymius ir simptomus, įskaitant nuolatinį karščiavimą, kraujosruvas, kraujavimą, blyškumą, infekciją ir nuovargį (bet jais neapsiribojant). Jei atsirastų aplazinės anemijos požymių ar simptomų, reikia atidžiai stebėti pacientą ir apsvarstyti poreikį laikinai nutraukti arba visam laikui baigti osimertinibo vartojimą. Patvirtinus aplazinės anemijos diagnozę, reikia visam laikui baigti osimertinibo vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

#### Amžius ir kūno svoris

Senyviems (> 65 metų) ar mažo kūno svorio (< 50 kg) pacientams 3 ar didesnio laipsnio nepageidaujamų reiškinių rizika gali būti didesnė. Šiems pacientams rekomenduojamas atidus stebėjimas (žr. 4.8 skyrių).

#### Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Farmakokinetinė sąveika

Stiprūs CYP3A4 induktoriai gali sumažinti osimertinibo ekspoziciją. Osimertinibas gali padidinti atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) ir P-glikoproteino (P-gp) substratų ekspoziciją.

#### *Veikliosios medžiagos, kurios gali padidinti osimertinibo koncentraciją plazmoje*

Tyrimai *in vitro* parodė, kad osimertinibo I fazės metabolizmas daugiausiai priklauso nuo CYP3A4 ir CYP3A5. Klinikinės farmakokinetikos tyrimo metu pacientams, kartu vartojusiems 200 mg stipraus CYP3A4 inhibitoriaus itrakonazolo 2 kartus per parą, osimertinibo ekspozicija kliniškai reikšmingai nepakito: plotas po jo koncentracijos kreive (AUC) padidėjo 24 %, o  $C_{max}$  sumažėjo 20 %. Dėl to manoma, kad CYP3A4 inhibitoriai neturėtų keisti osimertinibo ekspozicijos. Kitų katalizuojančių fermentų nenustatyta.

#### *Veikliosios medžiagos, kurios gali sumažinti osimertinibo koncentraciją plazmoje*

Klinikinės farmakokinetikos tyrimo metu pacientams, kartu vartojusiems 600 mg rifampicino per parą 21 dieną, osimertinibo pusiausvyros AUC sumažėjo 78 %. AZ5104 metabolito ekspozicija sumažėjo panašiai: AUC 82 %,  $C_{max}$  – 78 %. Rekomenduojama vengti vartoti stiprių CYP3A induktorių (pvz., fenitoino, rifampicino, karbamazepino) kartu su TAGRISSO. Vidutiniai CYP3A4 induktoriai (pvz., bozentanas, efavirenas, etravirinas, modafinilis) taip pat gali sumažinti osimertinibo ekspoziciją; jų vartojant kartu būtinos atsargumo priemonės, o jei įmanoma to reikia vengti. Klinikinių duomenų, kuriais remiantis būtų galima pateikti TAGRISSO dozės koregavimo rekomendacijas, nėra. Jonažolės preparatų kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

#### *Skrandžio rūgštingumą mažinančių veikliųjų medžiagų įtaka osimertinibo poveikiui*

Klinikinės farmakokinetikos tyrimo metu kartu vartotas omeprazolas kliniškai reikšmingų osimertinibo ekspozicijos pokyčių nesukėlė. Skrandžio pH keičiančių vaistinių preparatų galima vartoti kartu su TAGRISSO be apribojimų.

#### *Veikliosios medžiagos, kurių koncentraciją plazmoje gali keisti TAGRISSO*

Tyrimų *in vitro* duomenimis, osimertinibas yra konkurencinis BCRP nešiklių inhibitorius.

Klinikinės farmakokinetikos tyrimo metu kartu vartotas TAGRISSO sukėlė rozuvastatino (jautraus BCRP substrato) AUC padidėjimą 35 % ir  $C_{max}$  – 72 %. Jeigu kartu su TAGRISSO pacientas vartoja mažo terapinio indekso vaistinių preparatų, kurių dispozicija priklauso nuo BCRP, ji reikia atidžiai stebėti dėl padidėjusios ekspozicijos sukeltų kartu vartojamo vaistinio preparato toleravimo pokyčių (žr. 5.2 skyrių).

Klinikinės farmakokinetikos tyrimo metu kartu vartotas TAGRISSO sukėlė simvastatino (jautraus CYP3A4 substrato) AUC sumažėjimą 9 % ir  $C_{max}$  – 23 %. Šie pokyčiai yra maži ir neturėtų turėti klinikinės reikšmės. Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos su CYP3A4 substratais nereikėtų tikėtis. Negalima atmesti hormoninių kontraceptikų ekspozicijos sumažėjimo rizikos.

Atliekant sąveikos su pregnano X receptoriais (PXR) klinikinį tyrimą, TAGRISSO vartotas kartu su P-gp substratu feksofenadinu. Feksofenadino AUC ir  $C_{max}$  po vienkartinės dozės padidėjo atitinkamai 56 % (90 % PI – nuo 35 iki 79) ir 76 % (90 % PI – nuo 49 iki 108), o esant pusiausvyros koncentracijai – atitinkamai 27 % (90 % PI – nuo 11 iki 46) ir 25 % (90 % PI – nuo 6 iki 48). Jei kartu su TAGRISSO pacientas vartoja siauro terapinio indekso vaistinių preparatų, kurių dispozicija priklauso nuo P-gp (pvz., digoksiną, dabigatraną, aliskireną), tai reikia atidžiai stebėti, ar nėra pakitusio jų toleravimo dėl padidėjusios ekspozicijos požymių žr. 5.2 skyrių.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastojimo vartojant TAGRISSO. Be to, pacientams reikia patarti taikyti veiksmingą kontracepciją baigus vartoti šį vaistinį preparatą: moterims – bent 2 mėn., vyrams – bent 4 mėn. Negalima atmesti hormoninių kontraceptikų ekspozicijos sumažėjimo rizikos.

##### Nėštumas

Osimertinibo vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra arba yra nedaug. Gyvūnų tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (embrionų ir vaisių žuvimą, sulėtėjusį vaisių augimą ir naujai atsivestų palikuonių žuvimą, žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir ikiklinikinius duomenis, nėščios moters vartojamas osimertinibas gali pakenkti vaisiui. Nėštumo laikotarpiu TAGRISSO vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai gydymas osimertinibu būtinas dėl moters klinikinės būklės.

##### Žindymas

Ar osimertinibo arba jo metabolitų patenka į moters pieną, nėra žinoma. Informacijos apie osimertinibo ir jo metabolitų išskyrimą į gyvūnų pieną nepakanka. Vis dėlto osimertinibo ir jo metabolitų rasta žindomų palikuonių organizme, nustatytas sulėtėjęs jų augimas ir sumažėjęs išgyvenamumas (žr. 5.3 skyrių). Rizikos žindomam kūdikiui atmesti negalima. TAGRISSO vartojimo laikotarpiui žindymą būtina nutraukti.

##### Vaisingumas

TAGRISSO poveikio žmonių vaisingumui duomenų nėra. Gyvūnų tyrimų duomenimis, osimertinibas veikia vyriškus ir moteriškus lytinius organus bei gali trikdyti vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

TAGRISSO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**



## Saugumo duomenų santrauka

### *EGFR mutaciją turinčių NSCLC sergančių pacientų tyrimai*

Toliau pateikiami duomenys gauti stebint 1479 TAGRISSO vartojusių pacientų, kurie sirgo EGFR mutaciją turinčiu nesmulkiąstelininiu plaučių vėžiu. Jie vartojo 80 mg TAGRISSO per parą trijų randomizuotų 3 fazės tyrimų metu (ADAURA adjuvantinio, FLAURA pirmos eilės ir AURA3 tik antros eilės gydymo), dviejų vienos grupės tyrimų metu (AURAex ir AURA2 antros arba vėlesnės eilės) bei vieno 1 fazės tyrimo (AURA1 pirmos arba vėlesnės eilės) metu (žr. 5.1 skyrių). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos yra viduriavimas (47 %) ir išbėrimas (45 %), paronichija (33 %), sausa oda (32 %) ir stomatitas (24 %). 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškė atitinkamai 10 % ir 0,1 % šiuose tyrimuose dalyvavusių pacientų. 3,4 % pacientų, vartojusių 80 mg TAGRISSO 1 kartą per parą, dėl nepageidaujamų reakcijų teko sumažinti dozę. Dėl nepageidaujamų reakcijų šio vaistinio preparato vartojimą nutraukė 4,8 % pacientų.

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, anksčiau sirgęILD, vaistinių preparatų sukeltaILD, steroidais gydytu radiaciniu pneumonitu arba nustačius kliniškai aktyviąILD. Į juos taip pat neįtraukti pacientai, turėję kliniškai reikšmingų ritmo ar laidumo anomalijų ramybės elektrokardiogramoje (EKG) (pvz., ilgesnį kaip 470 msek. QTc intervalą). LVEF matuota pradinio pacientų ištyrimo metu ir vėliau kas 12 savaičių.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos 2 lentelėje sugrupuotos į dažnio kategorijas kur įmanoma remiantis panašių nepageidaujamų reiškinių (užfiksuotų 1479 EGFR mutaciją turinčių NSCLC sirgusiems pacientams, vartojusiems 80 mg TAGRISSO per parą) pranešimų dažniu remiantis ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 ir AURA1 tyrimų bendrais duomenimis.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas pateikiamas pagal organų sistemų grupes laikantis MedDRA reikalavimų. Kiekvienoje organų sistemų grupėje nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal dažnį, pradedant nuo dažniausių. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo eile. Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijos pagrįstos CIOMS III konvencija ir apibūdinamos taip: labai dažnai ( $\geq 1/10$ ), dažnai (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnai (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retai ( $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retai ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

### **2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos ADAURA, FLAURA ir AURA<sup>a</sup> tyrimų metu**

<b>MedDRA organų sistemų grupė</b>	<b>MedDRA terminas</b>	<b>CIOMS apibūdinimas ir bendras (visų CTCAE laipsnių) dažnis<sup>b</sup></b>	<b>3 ir didesnio CTCAE laipsnio NRV dažnis<sup>b</sup></b>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	aplazinė anemija	retai (0,07 %)	0,07 %
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	sumažėjęs apetitas	labai dažnai (19 %)	1,1 %
<b>Akių sutrikimai</b>	keratitas <sup>c</sup>	nedažnai (0,7 %)	0,1 %
<b>Širdies sutrikimai</b>	širdies nepakankamumas	nedažnai (0,3 %)	0,1 %
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	kraujavimas iš nosies (epistaksis)	dažnai (5 %)	0
	intersticinė plaučių liga <sup>d</sup>	dažnai (3,7 %) <sup>e</sup>	1,1 %

MedDRA organų sistemų grupė	MedDRA terminas	CIOMS apibūdinimas ir bendras (visų CTCAE laipsnių) dažnis <sup>b</sup>	3 ir didesnio CTCAE laipsnio NRV dažnis <sup>b</sup>
Virškinimo trakto sutrikimai	viduriavimas	labai dažnai (47 %)	1,4 %
	stomatitas <sup>f</sup>	labai dažnai (24 %)	0,5 %
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	išbėrimas <sup>g</sup>	labai dažnai (45 %)	0,7 %
	paronichija <sup>h</sup>	labai dažnai (33 %)	0,4 %
	sausą oda <sup>i</sup>	labai dažnai (32 %)	0,1 %
	niežulys <sup>j</sup>	labai dažnai (17 %)	0,1 %
	alopecija	dažnai (4,6 %)	0
	dilgėlinė	dažnai (1,9 %)	0,1 %
	delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas	dažnai (1,7 %)	0
	daugiaformė eritema <sup>k</sup>	nedažnai (0,3 %)	0 %
	odos vaskulitas <sup>l</sup>	nedažnai (0,3 %)	
	Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas <sup>m</sup>	retai (0,02 %)	
Tyrimai	pailgėjęs QTc intervalas <sup>n</sup>	nedažnai (0,8 %)	
	padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje	dažnai (1,6 %)	0,3 %
	sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija <sup>o,p</sup>	dažnai (3,2 %)	
(Tyrimų duomenų nukrypimai pateikiami kaip CTCAE laipsnio pokyčiai)	sumažėjęs leukocitų kiekis <sup>o</sup>	labai dažnai (65 %)	1,2 %
	sumažėjęs limfocitų kiekis <sup>o</sup>	labai dažnai (62 %)	6 %
	sumažėjęs trombocitų kiekis <sup>o</sup>	labai dažnai (53 %)	1,2 %
	sumažėjęs neutrofilų kiekis <sup>o</sup>	labai dažnai (33 %)	3,2 %
	padidėjusi kreatinino koncentracija <sup>o</sup>	dažnai (9 %)	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	miozitas	retai (0,07 %)	

<sup>a</sup> Bendri ADAURA, FLAURA ir AURA (AURA3, AURAex, AURA 2 ir AURA1) tyrimų duomenys. Apibendrinti tik tie reiškiniai, kurie buvo užfiksuoti bent vieną TAGRISSO kaip randomizuoto gydymo dozę pavartojusiems pacientams.

- <sup>b</sup> Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai, 4.0 versija (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.0).
- <sup>c</sup> Įskaitant ragenos epitelio defektą, ragenos eroziją, keratitą ir taškinį keratitą.
- <sup>d</sup> Įskaitant intersticinę plaučių ligą ir pneumonitą.
- <sup>e</sup> Užfiksuoti 5 CTCAE 5 laipsnio (mirtini) reiškiniai.
- <sup>f</sup> Įskaitant burnos ertmės išopėjimą ir stomatitą.
- <sup>g</sup> Įskaitant spuogus, dermatitą, panašų į spuogus dermatitą, vaistinį išbėrimą, eritemą, folikulitą, pūlinėlius, išbėrimą, eriteminį išbėrimą, folikulinį išbėrimą, išplitusį išbėrimą, išbėrimą dėmelėmis, išbėrimą dėmelėmis ir mazgeliais, išbėrimą mazgeliais, išbėrimą pūlinėliais, niežtintį išbėrimą, išbėrimą pūslelėmis ir odos eroziją.
- <sup>h</sup> Įskaitant nagų guolių sutrikimus, nagų guolių infekciją, nagų guolių uždegimą, pakitusią nagų spalvą, nagų sutrikimus, nagų distrofiją, nagų infekciją, nagų pigmentaciją, gūbriuotus nagus, toksinį poveikį nagams, onichalgiją, onichoklazę, onicholizę, onichomadezę, onichomaliaciją ir paronichiją.
- <sup>i</sup> Įskaitant sausą odą, egzemą, odos įtrūkimus, kserodermą ir kserozę.
- <sup>j</sup> Įskaitant akių vokų niežėjimą, niežėjimą ir išplitusį niežėjimą.
- <sup>k</sup> 5 iš 1479 pacientų, įtrauktų į ADAURA, AURA ir FLAURA tyrimus, užfiksuota daugiaformė eritema. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, taip pat užfiksuota daugiaformės eritemos atvejų, įskaitant 7 pranešimus poregistracinio stebėjimo tyrimo metu (N = 3578).
- <sup>l</sup> Apskaičiuotas dažnis. Įverčio 95 % PI viršutinė riba yra 3/1142 (0,3 %).
- <sup>m</sup> Vienas atvejis užfiksuotas vaistinį preparatą pateikus į rinką atlikto tyrimo metu; dažnis nurodytas remiantis ADAURA, FLAURA ir AURA tyrimų bei vaistinį preparatą pateikus į rinką atlikto tyrimo (N = 5057) duomenimis.
- <sup>n</sup> Rodo procentą pacientų, kurių QTcF pailgėjo iki > 500 msek.
- <sup>o</sup> Laboratorinių pokyčių (o ne praneštų nepageidaujamų reiškinių) dažnis.
- <sup>p</sup> Sumažėjimas bent 10 % pasiekiant mažesnę kaip 50 % reikšmę.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Intersticinė plaučių liga (ILD)

ADAURA, FLAURA ir AURA tyrimų metuILD pasireiškė 11 % japonų rasės pacientų, 1,6 % ne japonų rasės azijiečių ir 2,5 % ne azijiečių. Laikotarpio ikiILD ar įILD panašių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo mediana buvo 84 dienos (žr. 4.4 skyrių).

#### Pailgėjęs koreguotas QT intervalas

0,8 % (12 iš 1479) pacientų, ADAURA, FLAURA ir AURA tyrimų metu vartojusių TAGRISSO 80 mg, rastas ilgesnis kaip 500 msek. QTc intervalas. 3,1 % (46 iš 1479) pacientų QTc intervalas, palyginus su pradiniu, pailgėjo daugiau kaip 60 msek. TAGRISSO duomenų farmakokinetinė/farmakodinaminė analizė parodė nuo koncentracijos priklausomą QTc intervalo pailgėjimą. Su QTc susijusių aritmijų ADAURA, FLAURA ir AURA tyrimų metu neužfiksuota (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### Poveikis virškinimo traktui

FLAURA ir AURA tyrimų metu viduriavimas užfiksuotas 47 % pacientų, iš kurių 38 % jis buvo 1 laipsnio, 7,9 % – 2 laipsnio ir 1,4 % – 3 laipsnio. 4 ir 5 laipsnio reiškiniai neužfiksuoti. 0,3 % pacientų teko sumažinti vaistinio preparato dozę, o 2 % – laikinai nutraukti jo vartojimą. Keturiais atvejais (0,3 %) vartojimą teko baigti visam laikui. ADAURA, FLAURA ir AURA3 tyrimų metu laiko iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo atitinkamai 22, 19 ir 22 dienos, o 2 laipsnio reiškiniai trukmės mediana – atitinkamai 11, 19 ir 6 dienos.

#### Hematologiniai reiškiniai

TAGRISSO vartojantiems pacientams užfiksuota ankstyvo leukocitų, limfocitų, neutrofilų ir trombocitų kiekio medianos sumažėjimo atvejų, tačiau ilgainiui jų kiekis stabilizuodavosi ir išlikdavo didesnis už apatinę normos ribą. Vis dėlto užfiksuota ir leukopenijos, limfopenijos, neutropenijos bei trombocitopenijos nepageidaujamų reiškinių, kurių dauguma buvo mažo ar vidutinio intensyvumo ir nesukėlė būtinybės nutraukti vaistinio preparato vartojimo. Osimertinibą vartojusiems pacientams pranešta apie retus aplazinės anemijos atvejus, tarp kurių buvo pasibaigusius mirtimi. Patvirtinus aplazinės anemijos diagnozę, reikia visam laikui baigti osimertinibo vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Senyvi žmonės

43 % ADAURA, FLAURA ir AURA3 tyrimuose dalyvavusių pacientų (N = 1479) buvo 65 metų ir vyresni, 12 % – 75 metų ir vyresni. Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko koreguoti dozavimą (t.y. laikinai nutraukti vartojimą arba sumažinti dozę), patyrė daugiau 65 metų ir vyresnių pacientų negu jaunesnių (atitinkamai 16 % ir 9 %). Nepageidaujamų reiškinių pobūdis buvo panašus, nepriklausomai nuo amžiaus. Vyresnio amžiaus pacientai 3 ar didesnio laipsnio nepageidaujamų reakcijų patyrė dažniau negu jaunesni (atitinkamai 13 % ir 8 %). Bendrų veiksmingumo senyviems ir jaunesniems žmonėms skirtumų nenustatyta. AURA 2 fazės tyrimų duomenų analizė parodė nuoseklų saugumą ir veiksmingumą. 2 fazės AURA tyrimų duomenų analizė parodė nuoseklaus pobūdžio saugumą ir veiksmingumą.

### Mažas kūno svoris

Mažo (< 50 kg) kūno svorio pacientams, vartojusiems TAGRISSO 80 mg, dažniau užfiksuota  $\geq 3$  laipsnio nepageidaujamų reiškinių (46 % plg. su 31 %) ir QTc pailgėjimas (12 % plg. su 5 %) negu didesnio ( $\geq 50$  kg).

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## **4.9 Perdozavimas**

TAGRISSO klinikinių tyrimų metu nedaug pacientų vartojant iki 240 mg paros dozes, dozę ribojančio toksinio poveikio nepasireiškė. Šių tyrimų metu pacientams, vartojusiems 160 mg ar 240 mg TAGRISSO per parą, EGFR TKI būdingų nepageidaujamų reiškinių (ypač viduriavimas ir odos išbėrimas) pasitaikė dažniau ir sunkesnių negu vartojusiems 80 mg. Atsitiktinio perdozavimo žmogui duomenų yra nedaug. Visais užfiksuotais atvejais pacientai apsirikę pavartojo papildomą paros dozę, o klinikinių pasekmių nebuvo.

Specifinio gydymo perdozavus TAGRISSO nėra. Įtarus perdozavimą, reikia laikinai nutraukti TAGRISSO vartojimą ir skirti simptominį gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – priešvėžiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EB04.

#### Veikimo mechanizmas

Osimertinibas yra tirozinkinazės inhibitorius (TKI). Jis laikinai slopina epiderminio augimo faktoriaus receptorius (EGFR), turinčius jautrumo mutacijų (EGFRm) ir atsparumo TKI mutaciją T790M.

## Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų *in vitro* duomenimis, osimertinibas stipriai slopina visų kliniškai reikšmingų jautrumo EGFR mutacijų ir T790M mutacijų turinčias nesmulkiaūstelinio plaučių vėžio (angl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) ląstelių linijas (nustatyta fosfo-EGFR SK<sub>50</sub> – nuo 6 nM iki 54 nM) ir dėl to – ląstelių augimą. Aktyvumas prieš natūralių ląstelių linijų EGFR yra reikšmingai silpnesnis (nustatyta fosfo-EGFR SK<sub>50</sub> – nuo 480 nM iki 1,8 μM). *In vivo* per burną duotas osimertinibas sukėlė EGFRm ir T790M mutacijų turinčių NSCLC ksenograftų ir transgeninių pelių plaučių navikų modelių mažėjimą.

## Širdies elektrofiziologija

Galimas QTc intervalo pailgėjimas vartojant TAGRISSO vertintas tiriant 210 pacientų, vartojusių 80 mg osimertinibo per parą AURA2 tyrimo metu. Norint įvertinti osimertinibo poveikį QTc intervalui, registruotos serijinės EKG pavartojus vieną dozę ir esant pusiausvyros koncentracijai. Remiantis farmakokinetikos/farmakodinamikos duomenų analize, prognozuojamas QTc intervalo pailgėjimas 14 msek. vartojant 80 mg (viršutinė 90 % PI riba – 16 msek.).

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

### EGFR mutacijai teigiamo NSCLC adjuvantinio gydymo (prieš tai taikius adjuvantinę chemoterapiją arba jos netaikius) tyrimas ADAURA

TAGRISSO saugumas ir veiksmingumas EGFR mutacijai teigiamam (Ex19del arba L858R) NSCLC gydyti po visiškos naviko rezekcijos (prieš tai taikius adjuvantinę chemoterapiją arba jos netaikius) įrodytas atlikus randomizuotą dvigubai koduotą placebo kontroliuotą tyrimą ADAURA.

Įtraukimo kriterijus atitikę pacientai, sirgę operuotais IB – IIIA stadijų (pagal Amerikos jungtinėse vėžio komisijos (angl. *American Joint Commission on Cancer* [AJCC] 7-ojo leidimo kriterijus) navikais, privalėjo turėti EGFR mutaciją (Ex19del arba L858R), nustatytą perspektyviniu būdu centrinėje laboratorijoje atlikus biopsijos arba chirurginės operacijos metu gautos medžiagos *cobas* EGFR mutacijos testą.

Pacientai, atsigavę po operacijos, buvo randomizuoti santykiu 1:1 vartoti 80 mg TAGRISSO per burną 1 kartą per parą (n = 339) arba placebo (n = 343), taip pat skirta standartinė adjuvantinė chemoterapija. Pacientai, kuriems netaikyta adjuvantinė chemoterapija, randomizuoti per 10 savaičių, o kuriems taikyta adjuvantinė chemoterapija – per 26 savaites po operacijos. Randomizacija stratifikuota pagal EGFR mutacijos rūšį (Ex19del ar L858R), etninę grupę (azijiečiai ir kiti) bei stadiją, nustatytą adata atlikus perkutaninę transtorakalinę biopsiją (pTNM) (IB, II ar IIIA) pagal AJCC 7th 7-ojo leidimo kriterijus. Gydymas taikytas tol, kol liga atsinaujins, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba 3 metus.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tyrėjų nustatytas II-IIIa stadijų navikais sirgusių pacientų išgyvenamumas be ligos (angl. *disease-free survival*, DFS). Tyrėjų nustatytas IB-IIIa stadijų navikais sirgusių pacientų (t.y. bendros populiacijos) DFS buvo papildoma veiksmingumo vertinamoji baigtis. Kitos papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo DFS dažnis, bendras išgyvenimas (angl. *overall survival*, OS), OS dažnis ir laikas iki su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pablogėjimo (angl. *time to deterioration in health-related quality of life*, HRQoL) pagal SF-36.

Pradinės bendros populiacijos demografinės ir ligos savybės buvo tokios: amžiaus mediana – 63 metai (diapazonas – nuo 30 iki 86), 11 % buvo 75 metų ir vyresni, 70 % moterys, 64 % azijiečiai, 72 % niekada nerūkę, tiriamųjų būklė įvertinta 0 balų (64 %) arba 1 balu (36 %) pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) kriterijus, 31 % sirgo IB stadijos, 34 % II stadijos ir 35 % IIIA stadijos vėžiu. EGFR mutacijos buvo tokios: 55 % 19 egzono delecija ir 45 % 21 egzono L858R substitucijos mutacija; 9 pacientai (1 %) kartu turėjo *de novo* T790M mutaciją. Daugumai (60 %) pacientų iki

randomizacijos taikyta adjuvantinė chemoterapija (26 % sirgusių IB, 71 % sirgusių IIA, 73 % sirgusių IIB ir 80 % sirgusių IIIA stadijos vėžiu). Duomenų rinkimo pabaigos dieną 205 pacientams (61 %) toliau taikytas aktyvus gydymas, tarp 73 pacientų (11 %), turėjusių galimybę baigti 3 metų gydymą, 40 (12 %) buvo osimertinibo ir 33 (10 %) – placebo grupėje.

Vartojant TAGRISSO, liga atsinaujino 37 pacientams. Dažniausios atsinaujinimo vietos buvo plaučiai (19 pacientų), limfmazgiai (10 pacientų) ir centrinė nervų sistema (CNS) (5 pacientams). Vartojant placebo, liga atsinaujino 157 pacientams. Dažniausios atsinaujinimo vietos buvo plaučiai (61 pacientui), limfmazgiai (48 pacientams) ir CNS (34 pacientams).

ADAURA parodė statistiškai reikšmingą ligos atsinaujinimo ar mirties rizikos sumažėjimą II-IIIa stadijos vėžiu sirgusiems pacientams, vartojusiems TAGRISSO palyginus su vartojusiais placebo. Panašūs rezultatai gauti ir IB-IIIa stadijos vėžiu sirgusiems pacientams. Atliekant DFS analizę, bendro išgyvenimo (angl. *Overall survival*, OS) duomenys dar buvo nesubrendę. ADAURA tyrimo veiksmingumo duomenys tyrėjų vertinimu apibendrinti 3 lentelėje.

**3 lentelė. ADAURA tyrimo veiksmingumo duomenys tyrėjų vertinimu**

Veiksmingumo rodiklis	II-IIIa stadijos vėžiu sirgę pacientai		IB-IIIa stadijos vėžiu sirgę pacientai	
	TAGRISSO (N = 233)	Placebas (N = 237)	TAGRISSO (N = 339)	Placebas (N = 343)
<b>Išgyvenimas be ligos</b>				
Atvejų skaičius (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Ligos atsinaujinimas (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Mirtis (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Mediana, mėn. (95 % PI)	NA (38,8, NA)	19,6 (16,6, 24,5)	NA (NA, NA)	27,5 (22,0, 35,0)
HR (99,06 % PI) ir p reikšmė	0,17 (0,11, 0,26); <0,0001 <sup>a</sup>		0,20 (0,14, 0,30); <0,0001 <sup>b</sup>	
DFS dažnis po 12 mėn. (%) (95 % PI)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
DFS dažnis po 24 mėn. (%) (95 % PI)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
DFS dažnis po 36 mėn. (%) <sup>c, d</sup>	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

HR (angl. *Hazard Ratio*) – rizikos santykis, PI – pasiklaustinas intervalas, NA – neapskaičiuojama DFS duomenys nustatyti tyrėjų.

HR < 1 rodo palankesnę TAGRISSO poveikį.

TAGRISSO vartojusių pacientų DFS stebėjimo trukmės mediana buvo 22,1 mėn., o vartojusių placebo – 14,9 mėn. (sirgusių II-IIIa stadijos vėžiu) ir 16,6 mėn. (sirgusių IB-IIIa stadijos vėžiu).

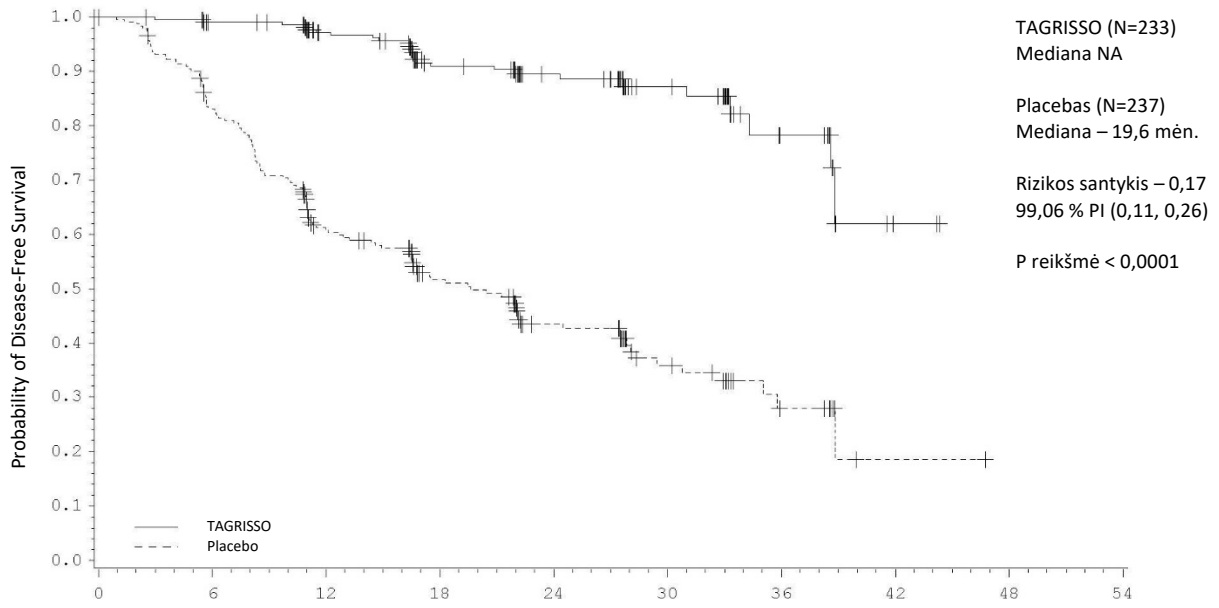
<sup>a</sup> Koregavus tarpinei analizei, atliktai esant 33 % brandai, statistiniam reikšmingumui pasiekti p reikšmė turėjo būti < 0,0094.

<sup>b</sup> Koregavus tarpinei analizei, atliktai esant 29 % brandai, statistiniam reikšmingumui pasiekti p reikšmė turėjo būti < 0,0088.

<sup>c</sup> Pacientų su rizika, sirgusių II-IIIa stadijų vėžiu, skaičius po 36 mėn. buvo 18 osimertinibo ir 9 placebo grupėje.

<sup>d</sup> Pacientų su rizika, sirgusių IB-IIIa stadijų vėžiu, skaičius po 36 mėn. buvo 27 osimertinibo ir 20 placebo grupėje.

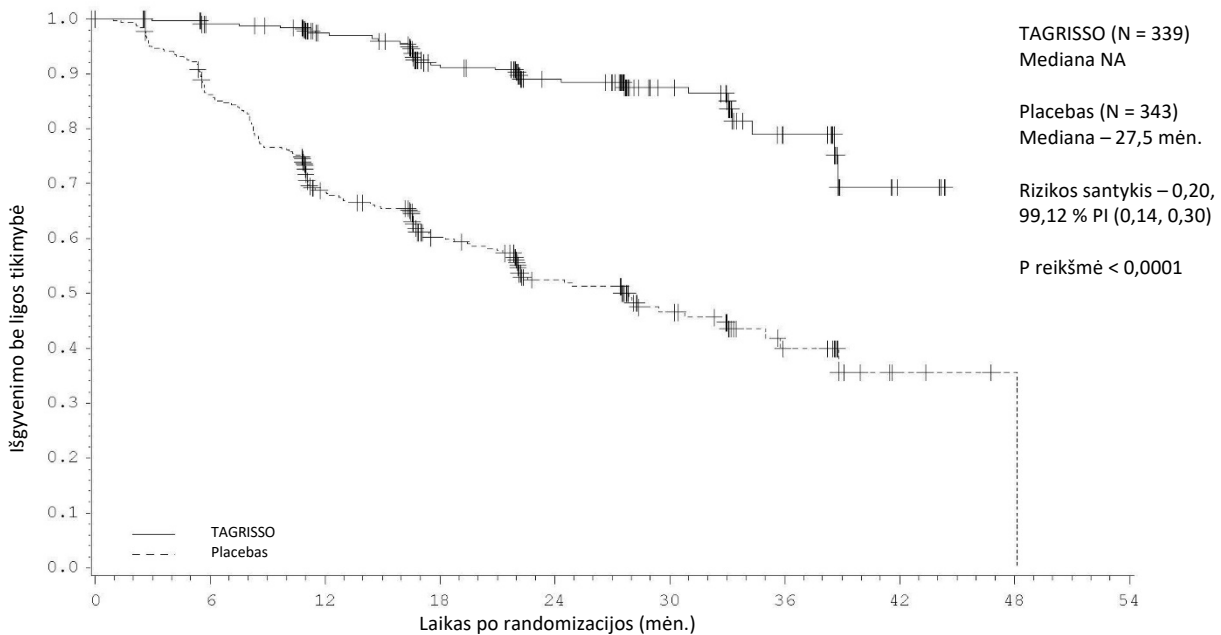
**1 pav. Tyrėjų nustatyto II-IIIa stadijų vėžiu sirgusių pacientų išgyvenamumo be ligos Kaplan-Meier kreivės**



Tiriamųjų su rizika skaičius	Laikas po randomizacijos (mėn.)									
TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0	0
Placebas	237	190	127	82	51	27	9	1	0	0

+ Cenzūruoti pacientai  
 Skaičiai po paveikslu rodo tiriamųjų su rizika skaičių.  
 NA – neapskaičiuojama.

**2 pav. Tyrėjų nustatyto IB-III A stadijų vėžiu sirgusių pacientų (bendros populiacijos) išgyvenamumo be ligos Kaplan-Meier kreivės**



Tiriamųjų su rizika skaičius

TAGRISO	339	313	272	208	138	74	27	5	0	0
Placebas	343	287	207	148	88	53	20	3	1	0

+ Cenzūruoti pacientai

Skaičiai po paveikslu rodo tiriamųjų su rizika skaičių.

NA – neapskaičiuojama.

Palankus TAGRISSO, palyginus su placebo, poveikis DFS nuosekliai nustatytas visuose analizuotuose iš anksto numatytuose pogrupiuose, sudarytuose pagal etninę grupę, amžių, lytį ir EGFR mutacijos rūšį (Ex19Del ar L858R).

CNS DFS tiriamoji analizė (laikas iki CNS pažeidimo atsinaujinimo arba mirties) palyginus TAGRISSO ir placebo vartojusius pacientus, parodė, kad bendrai populiacijai (IB-III A stadijos vėžiu sirgusiems pacientams) HR buvo 0,18 (95 % PI – nuo 0,10 iki 0,33,  $p < 0,0001$ ).

*Pacientų fiksuotos baigtys*

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. *Health-related quality of life*, HRQL) ADAURA tyrimo metu vertinta naudojant sveikatos klausimyno (angl. *Health Survey questionnaire*) 2 versijos (SF-36v2) trumpą formą (36). Pacientai buvo prašomi užpildyti SF-36v2 po 12 savaičių, 24 savaičių ir paskui kas 24 savaites po randomizacijos iki gydymo pabaigos arba nutraukimo. Aplamai HRQL abiejų grupių pacientams išliko iki 30 mėn., per kuriuos bent 70 % II-III A stadijos navikais sirgusių pacientų nepasireiškė kliniškai reikšmingo SF-36 fizinio komponento pablogėjimo ir neištiko mirtis (atitinkamai 70 % ir 76 % vartojant TAGRISSO ir placebo) bei nepasireiškė reikšmingo SF-36 psichinio komponento pablogėjimo ir neištiko mirtis (atitinkamai 70 % ir 71 % vartojant TAGRISSO ir placebo).

Anksčiau negydytas EGFR mutaciją turintis lokaliai progresavęs arba metastazinis NSCLC (FLAURA duomenys)

TAGRISO veiksmingumas ir saugumas EGFR mutaciją turinčiu lokaliai progresavusiu (neišgydomu operuojant ir spinduliais) arba metastaziniu NSCLC sergantiems pacientams, anksčiau negydytiems



sisteminiu būdu nuo progresavusios ligos, įrodyti atlikus randomizuotą dvigubai koduotą veikliąja medžiaga kontroliuojamą tyrimą FLAURA. Į jį įtraukti pacientai, kurių navikinio audinio mėginiuose lokalių arba centrinių tyrimų metu identifikuota viena iš dviejų dažnų EGFR mutacijų, susijusių su jautrumu EGFR TKI (Ex19del arba L858R).

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 vartoti TAGRISSO 80 mg 1 kartą per parą per burną (n = 279) arba palyginamąjį EGFR TKI (250 mg gefitinibo 1 kartą per parą per burną arba 150 mg erlotinibo 1 kartą per parą per burną, n = 277). Randomizacija stratifikuota pagal EGFR mutacijos tipą (Ex19del ir L858R) bei rasę (azijiečiai ir ne azijiečiai). Pacientai vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą tol, kol pasireiškė jo netoleravimas arba kol tyrėjas nustatė, kad nebėra klinikinės naudos. Pacientams, vartojusiems palyginamąjį EGFR TKI, nustačius ligos progresavimą buvo leidžiama jį pakeisti į TAGRISSO (atviru būdu), jeigu iširti naviko mėginiai buvo T790M mutacijai teigiami. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas neprogresuojant ligai (angl. *progression-free survival*, PFS) tyrėjo vertinimu.

Visos tirtos populiacijos pradinės demografinės ir ligos savybės buvo tokios: amžiaus mediana – 64 metai (diapazonas – 26-93 metai), 14 % buvo 75 metų ir vyresnių, 63 % – moterų, 36 % – baltaodžių, 62 % – azijiečių, 64 % – niekada nerūkiusių, 100 % fizinė būklė pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos kriterijus įvertinta 0 arba 1 balu, 36 % navikas buvo metastazavęs į kaulus, 35 % turėjo visceralinių metastazių už krūtinės ląstos ribų, 21 % – metastazių CNS, nustatytų pagal pradinio pažeidimo židinio CNS buvimą, ligos anamnezę ir (arba) ankstesnę operaciją ir (arba) ankstesnį spindulinį gydymą dėl CNS metastazių.

Nustatytas kliniškai svarbus ir statistiškai reikšmingas PFS pagerėjimas vartojant TAGRISSO palyginus su EGFR TKI (PFS mediana atitinkamai 18,9 mėn. ir 10,2 mėn., HR = 0,46, 95 % PI – nuo 0,37 iki 0,57, P < 0,0001). FLAURA tyrimo metu tyrėjų nustatyti veiksmingumo duomenys apibendrinti 4 lentelėje, Kaplan-Meier PFS kreivės pateikiamos 3 pav. Bendro išgyvenimo (angl. *overall survival*, OS) galutinė analizė (užbaigtumas – 58 %) parodė, kad TAGRISSO grupės pacientai (palyginus su vartojusiais EGFR TKI) turėjo statistiškai reikšmingai geresnį OS rodmenį, kai HR = 0,799 (95,05 % PI – nuo 0,641 iki 0,997), ir kliniškai reikšmingai ilgesnę išgyvento laikotarpio medianą (žr. 4 lentelę ir 4 pav.). TAGRISSO grupėje 12 mėn., 18 mėn., 24 mėn. ir 36 mėn. išgyveno didesnę dalis (atitinkamai 89 %, 81 %, 74 % ir 54 %) pacientų negu lyginamojoje EGFR TKI grupėje (atitinkamai 83 %, 71 %, 59 % ir 44 %). Ligai progresavus nustatytų vertinamųjų baigčių analizė parodė palankaus poveikio PFS išlikimą ir vėlesnių eilių gydymo metu.

#### 4 lentelė. FLAURA tyrimo veiksmingumo duomenys tyrėjų vertinimu

Veiksmingumo rodiklis	TAGRISSO (N = 279)	Lyginamasis EGFR TKI (gefitinibas ar erlotinibas) (N = 277)
<b>Išgyvenimas neprogresuojant ligai</b>		
Įvykių skaičius (62 % užbaigtumas)	136 (49)	206 (74)
Mediana, mėn. (95 % PI)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
HR (95 % PI), P reikšmė	0,46 (0,37, 0,57); P < 0,0001	
<b>Bendras išgyvenimas (angl. <i>Overall Survival</i>, OS)</b>		
Mirčių skaičius (58 % užbaigtumas)	155 (56)	166 (60)
OS mediana, mėn. (95 % PI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95,05 % PI) ir P reikšmė	0,799 (0,641, 0,997), P = 0,0462 †	
<b>Objektyvaus atsako dažnis (angl. <i>Objective Response Rate</i>, ORR) *1</b>		
Atsakų skaičius (n) ir atsako dažnis (95,05 % PI)	223 80 % (75, 85)	210 76 % (70, 81)

Šansų santykis (95 % PI) ir P reikšmė	1,3 (0,9, 1,9), P = 0,2421	
<b>Atsako trukmė (angl. <i>Duration of Response, DoR</i>) *</b>		
Mediana, mėn. (95 % PI)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
<b>Antras PFS pradėjus pirmą vėlesnį gydymą (PFS2)</b>		
Pacientų, patyrusių antrą progresavimą, skaičius (%)	73 (26)	106 (38)
PFS2 mediana, mėn. (95 % PI)	NA (23,7, NA)	20,0 (18,0, NA)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,58 (0,44, 0,78), P = 0,0004	
<b>Laikas nuo randomizacijos iki pirmo vėlesnio gydymo arba mirties (angl. <i>time from randomisation to first subsequent treatment or death, TFST</i>)</b>		
Pirmą vėlesnį gydymą gavusių arba mirusių pacientų skaičius (%)	115 (41)	175 (63)
TFST mediana, mėn. (95 % PI)	23,5 (22,0, NA)	13,8 (12,3, 15,7)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,51 (0,40, 0,64) ir P < 0,0001	
<b>Laikas nuo randomizacijos iki antro vėlesnio gydymo arba mirties (angl. <i>time from randomisation to second subsequent treatment or death, TSST</i>)</b>		
Antrą vėlesnį gydymą gavusių arba mirusių pacientų skaičius (%)	75 (27)	110 (40)
TSST mediana, mėn. (95 % PI)	NA (NA, NA)	25,9 (20,0, NA)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,60 (0,45, 0,80), P = 0,0005	

HR – rizikos santykis (angl. *Hazard ratio*), PI – pasikliautinis intervalas, NA – neapskaičiuojama  
PFS, ORR, DoR ir PFS2 duomenys nustatyti tyrėjų pagal RECIST kriterijus.

\*Pagal nepatvirtintus atsakus.

TAGRISSO vartojusių pacientų stebėjimo laikotarpio mediana buvo 15,0 mėn., o vartojusių palyginamąjį EGFR TKI – 9,7 mėn.

TAGRISSO vartojusių pacientų išgyvenimo stebėjimo laikotarpio mediana buvo 35,8 mėn., o vartojusių palyginamąjį EGFR TKI – 27,0 mėn.

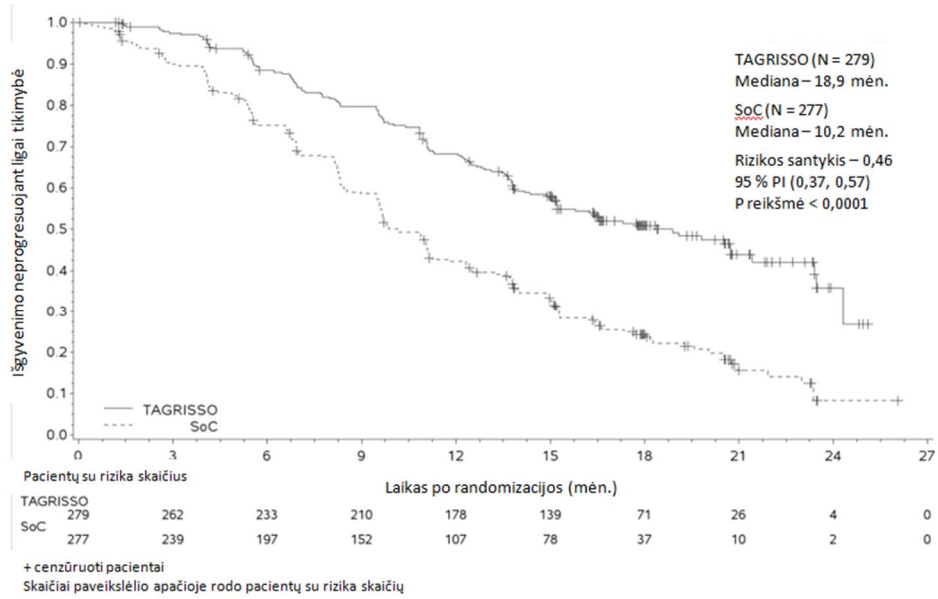
PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST ir TSST duomenų rinkimas baigtas 2017 m. birželio 12 d., OS – 2019 m. birželio 25 d.

HR < 1 rodo palankesnę TAGRISSO poveikį, Šansų santykis (angl. *Odds ratio*) > 1 rodo palankesnę TAGRISSO poveikį.

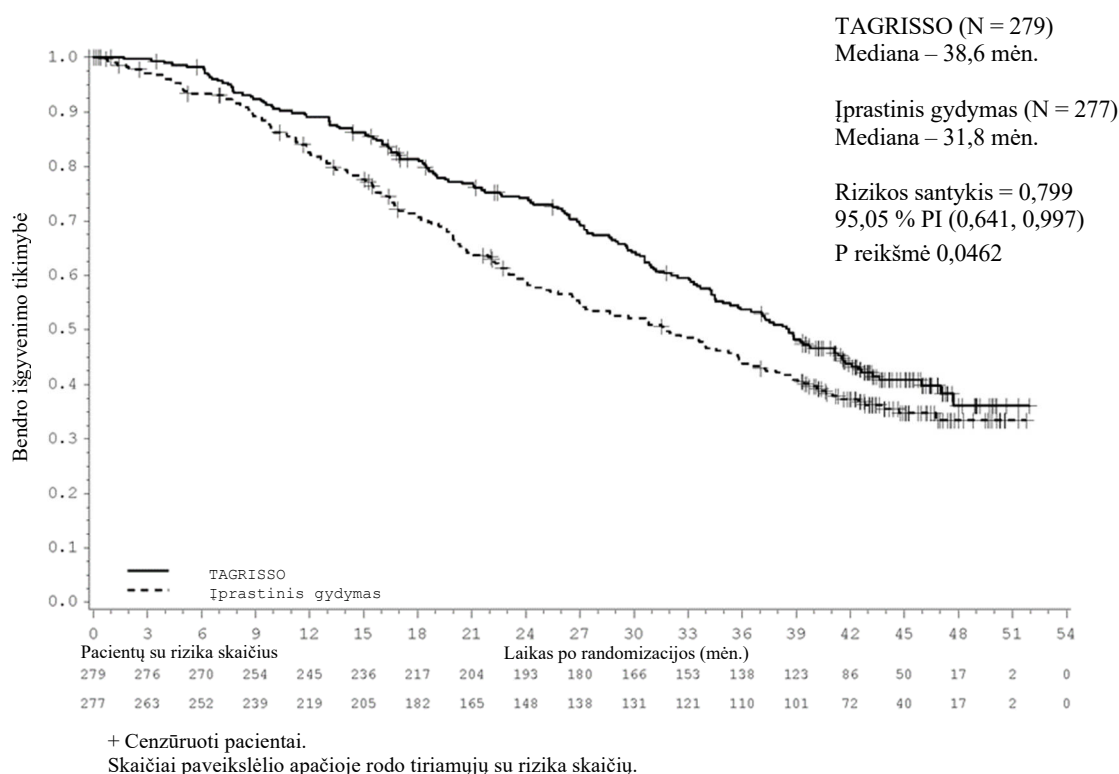
† Koreguota tarpinei analizei (esant 25 % užbaigtumui), statistinio reikšmingumo p reikšmė buvo < 0,0495.

<sup>1</sup> ORR maskuotos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *Blinded Independent Central Review, BICR*) duomenimis atitiko nustatytą tyrėjų. BICR nustatytas ORR buvo 78 % (95 % PI – nuo 73 iki 83) vartojant TAGRISSO ir 70 % (95 % PI – nuo 65 iki 76) vartojant palyginamąjį EGFR TKI.

### 3 pav. Išgyvenimo neprogresuojant ligai Kaplan-Meier kreivės tyrėjų vertinimu (FLAURA duomenys)



#### 4 pav. Bendro išgyvenimo Kaplan-Meier kreivės (FLAURA duomenys)



TAGRISSO poveikio PFS pranašumas prieš lyginamąjį EGFR TKI nuosekliai nustatytas visiems analizuotiems iš anksto numatytiems pogrupiams, sudarytiems pagal rasę, amžių, lytį, rūkymo anamnezę, metastazes CNS įtraukiant į tyrimą ir EGFR mutacijos rūšį (egzono Nr. 19 delecija ar L858R).

#### Poveikio CNS metastazėms veiksmingumas (FLAURA tyrimo duomenys)

Į FLAURA tyrimą buvo leidžiama randomizuoti pacientus, turėjusius metastazių CNS (dėl kurių nereikėjo steroidų) ir stabilią neurologinę būklę bent 2 savaites po tinkamiausio gydymo ir steroidų vartojimo. 200 iš 556 pacientų prieš pradėdami gydyti atliktas smegenų skenavimas. BICR įvertinus skenavimo duomenis, sudarytas pogrupis pacientų, turėjusių metastazių CNS. Tokių pacientų buvo 128 iš 556 (23 %), jų duomenys apibendrinti 5 lentelėje. Įvertinus poveikio CNS metastazėms veiksmingumą FLAURA tyrimo metu pagal RECIST v1.1 kriterijus, nustatytas statistiškai reikšmingas CNS PFS pagerėjimas (HR = 0,48, 95 % PI – nuo 0,26 iki 0,86, P = 0,014).

#### 5 lentelė. Poveikio CNS metastazėms veiksmingumas BICR vertinimu pacientams, kurių smegenų skenavimas prieš pradėdami gydyti parodė metastazių CNS (FLAURA tyrimo duomenys)

Veiksmingumo rodiklis	TAGRISSO N = 61	Lyginamasis EGFR TKI (gefitinibas arba erlotinibas) N = 67
<b>Išgyvenimas neprogresuojant CNS pažeidimui<sup>1</sup></b>		
Atvejų skaičius (%)	18 (30)	30 (45)
Mediana, mėn. (95 % PI)	NA (16,5, NA)	13,9 (8,3, NA)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,48 (0,26, 0,86), P = 0,014	

Išgyveno 6 mėn. neprogresuojant CNS pažeidimui (%) (95 % PI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Išgyveno 12 mėn. neprogresuojant CNS pažeidimui (%) (95 % PI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

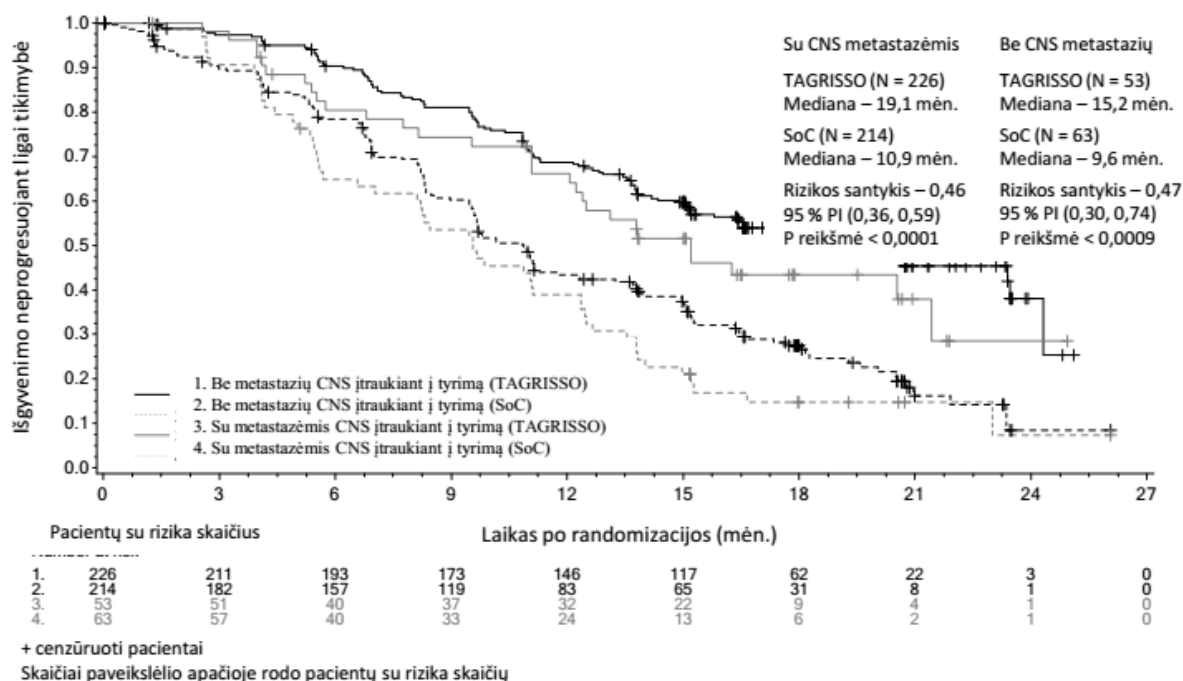
HR – rizikos santykis (angl. *Hazard ratio*), PI – pasikliautinis intervalas, NA – neapskaičiuojama, NR – statistiškai nereikšminga

HR < 1 rodo palankesnę TAGRISSO poveikį, Šansų santykis > 1 rodo palankesnę TAGRISSO poveikį.

<sup>1</sup> CNS PFS pagal RECIST v1 BICR vertinimu (BICR iš pradžių nustatytas išmatuojamų ir neišmatuojamų židinių CNS). TAGRISSO N = 61, lyginamasis EGFR TKI n = 67, atsakai nepatvirtinti.

Atlikta iš anksto numatytų FLAURA tyrimo pogrupių, sudarytų pagal CNS metastazių (identifikuotų pagal pradinio CNS pažeidimo buvimą, ligos anamnezę ir/arba ankstesnę operaciją ir/arba ankstesnę spindulinį gydymą dėl CNS metastazių) buvimą įtraukiant į tyrimą, PFS analizė, kurios duomenys pavaizduoti 5 pav. Nepriklausomai nuo CNS pažeidimo židinių buvimą įtraukiant į tyrimą, TAGRISSO grupės pacientams nustatytas geresnis veiksmingumas negu palyginamojo EGFR TKI. Naujų CNS pažeidimo židinių rasta mažiau TAGRISSO (11 iš 279, 3,9 %) negu palyginamojo EGFR TKI grupės pacientų (34 iš 277, 12,3 %). Išnagrinėjus pacientų, iš pradžių neturėjusių CNS pažeidimo židinių, pogrupį nustatyta, kad naujų CNS pažeidimo židinių susidarė mažiau TAGRISSO negu lyginamąjį EGFR TKI vartojusių pacientų grupėje (atitinkamai 7 iš 226, t.y. 3,1 % ir 15 iš 214, t.y. 7,0 %).

### 5 pav. Bendro PFS (tyrėjo vertinimu) Kaplan-Meier kreivės pagal CNS metastazių buvimą įtraukiant į tyrimą (FLAURA tyrimo pilnos analizės duomenys)



### Pacientų užfiksuotos baigtys (angl. *Patient Reported Outcomes, PRO*)

Pacientų užfiksuoti simptomai ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (angl. *health-related quality of life, HRQL*) duomenys buvo renkami elektroniniu būdu naudojant EORTC QLQ-C30 ir jo plaučių vėžio modulį (EORTC QLQ-LC13). Pagal LC13 vertinta 1 kartą per savaitę pirmąsias 6 savaites ir paskui – kas 3 savaites iki ligos progresavimo bei jai progresuojant. Pagal C30 vertinta kas 6 savaites iki ligos progresavimo ir bei jai progresuojant. Pradinių pacientų užfiksuotų simptomų, funkcijos ar HRQL skirtumų tarp TAGRISSO ir palyginamojo EGFR TKI (gefitinibo arba erlotinibo) grupių nenustatyta. Vaistinių preparatų vartojimo drausmingumas pirmuosius 9 mėn. buvo didelis apamai ( $\geq 70\%$ ) ir abeiose grupėse panašus.

## Pagrindinių plaučių vėžio simptomų analizė

Duomenys, surinkti per pirmus 9 mėn., parodė panašų pagerėjimą TAGRISSO ir palyginamąjį EGFR TKI vartojusiems pacientams pagal 5 iš anksto numatytus pagrindinius PRO simptomus (kosulį, dusulį, krūtinės skausmą, nuovargį ir apetito stoką). Kosulio susilpnėjimas pasiekė nustatytą kliniškai reikšmingą ribą. Per visus 9 mėn. kliniškai reikšmingų (t.y.  $\geq 10$  balų) pacientų užfiksuotų simptomų skirtumų tarp TAGRISSO ir palyginamojo EGFR TKI grupių nenustatyta.

## HRQL ir fizinių funkcijų pagerėjimo analizė

Abiem grupėms užfiksuotas panašus pagerėjimas daugumoje funkcinio domeno ir taip pat bendros sveikatos būklės / HRQL pagerėjimas – tai rodo pagerėjusią pacientų bendrą sveikatos būklę. Kliniškai reikšmingų skirtumų tarp TAGRISSO ir palyginamojo EGFR TKI grupių pagal funkcinio duomenis ir HRQL per pirmuosius 9 mėn. nenustatyta.

### Anksčiau gydyti T790M teigiamu NSCLC sirgę pacientai (AURA3)

TAGRISSO veiksmingumas ir saugumas gydyti lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam T790M NSCLC, progresavusiam gydymo EGFR TKI metu arba po jo, įrodytas randomizuotu atviru aktyvios kontrolės 3 fazės tyrimu AURA3. Įtraukti tik tie pacientai, kurių NSCLC buvo EGFR T790M mutacijai teigiamas (cobas EGFR mutacijos mėginio, atlikto centrinėje laboratorijoje prieš randomizuojant duomenimis). Ar yra T790M mutacija, taip pat vertinta naudojant skrinimo metu iš plazmos mėginio gautą ctDNA. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (angl. *Progression-Free Survival, PFS*) tyrėjo vertinimu. Kitos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako dažnis (angl. *Objective Response Rate, ORR*), atsako trukmė (angl. *Duration of Response, DoR*) ir bendras išgyventas laikotarpis (angl. *Overall survival, OS*) tyrėjo vertinimu.

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 2:1 vartoti TAGRISSO (n = 279) arba chemoterapijai dviem vaistiniais preparatais platinos pagrindu (n = 140). Randomizacija buvo stratifikuota pagal rasę (azijiečiai ir ne azijiečiai). TAGRISSO grupės pacientai gėrė 80 mg TAGRISSO 1 kartą per parą, kol pasireiškė vaistinio preparato netoleravimas arba kol tyrėjas nustatė, kad gydymas nebeduoda klinikinės naudos pacientui. Chemoterapiją sudarė 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo ir karboplatina AUC5 arba 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo ir 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos pirmą kiekvieno 21 dienos kurso dieną (iš viso taikyta iki 6 kursų). Pacientai, kurių liga neprogresavo po 4 chemoterapijos platinos pagrindu kursų, galėjo vartoti 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo palaikomajam gydymui pirmą kiekvieno 21 dienos kurso dieną. Chemoterapijos grupės tiriamiesiems, kuriems tyrėjas nustatė objektyvų radiologinį ligos progresavimą (jį dar turėjo patvirtinti nepriklausoma centrinė radiologinių vaizdų peržiūra), buvo suteikta galimybė pradėti vartoti TAGRISSO.

Bendros tyrimo populiacijos pradinės demografinės ir ligos savybės buvo tokios: amžiaus mediana – 62 metai, 15 % buvo 75 metų ir vyresni, 64 % buvo moterys, 32 % – baltieji, 65 % – azijiečiai, 68 % – niekada nerūkę, 100 % fizinė būklė įvertinta 0 arba 1 balu pagal PSO kriterijus. 54 % pacientų turėjo visceralinių metastazių už krūtinės ląstos ribų, iš jų 34 % – metastazių CNS (identifikuotų pagal židinių CNS iki tyrimo, ligos anamnezę ir/arba ankstesnę operaciją ir/arba spindulinę terapiją dėl CNS metastazių) ir 23 % – kepenyse. 42 % pacientų kaulai buvo pažeisti metastazių.

AURA3 tyrimas parodė statistikai reikšmingai ilgesnį TAGRISSO vartojusių pacientų PFS (palyginus su tais, kuriems taikyta chemoterapija). Veiksmingumo duomenys, gauti AURA3 tyrimo metu (tyrėjo vertinimu), apibendrinti 6 lentelėje, PFS Kaplan-Meier kreivė pateikiama 6 pav. Galutinė bendro išgyvento laikotarpio duomenų analizė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių neparodė.

6 lentelė. AURA3 veiksmingumo duomenys tyrėjų vertinimu

Veiksmingumo rodiklis	TAGRISO (N = 279)	Chemoterapija (pemetreksedas/cisplatina arba pemetreksedas /karboplatina) (N = 140)
<b>Neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis</b>		
Atvejų skaičius (brandos %)	140 (50)	110 (79)
Mediana, mėn. (95 % PI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,30 (0,23;0,41), P < 0,001	
<b>Bendras išgyventas laikotarpis (OS) <sup>1</sup></b>		
Mirčių skaičius (brandos %)	188 (67,4)	93 (66,4)
OS mediana, mėn. (95 % PI)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
HR (95,56 % PI) ir P reikšmė	0,87 (0,67, 1,13); P = 0,277	
<b>Objektyvaus atsako dažnis <sup>2</sup></b>		
Atvejų, kai gautas atsakas, skaičius	197	44
Atsako dažnis (95 % PI)	71 % (65; 76)	31 % (24; 40)
Šansų ( <i>Odds</i> ) santykis (95 % PI) ir P reikšmė	5,4 (3,5; 8,5), P < 0,001	
<b>Atsako trukmė (DoR) <sup>2</sup></b>		
Mediana, mėn. (95 % PI)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

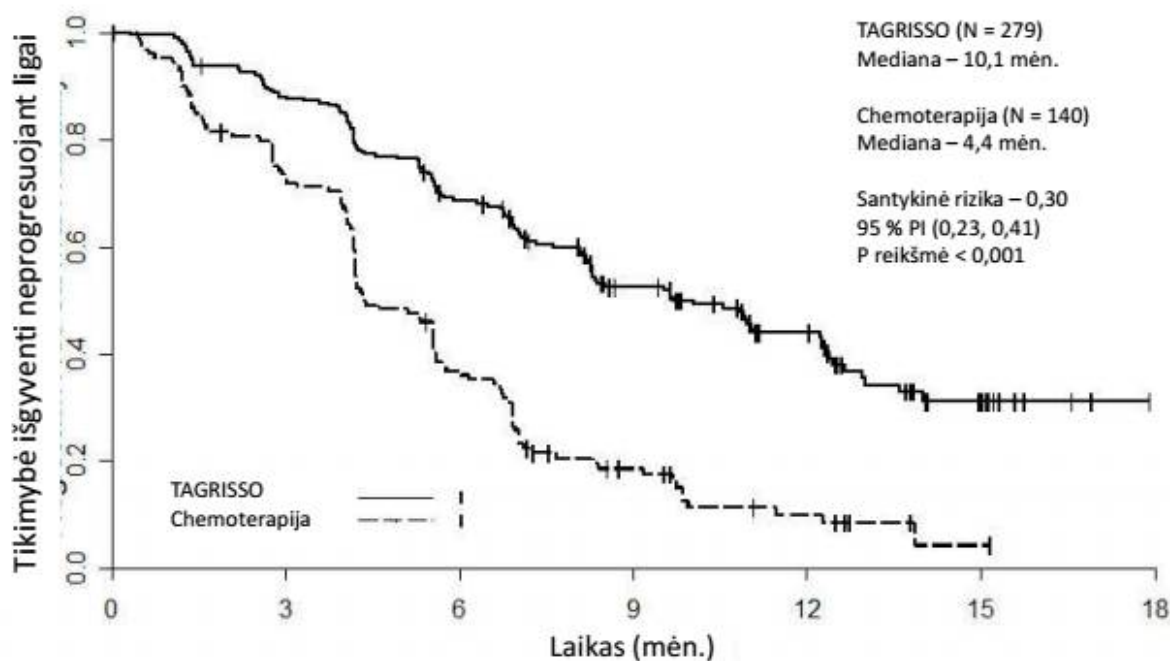
HR (angl. *Hazard Ratio*) – santykinė rizika, PI – pasikliautinis intervalas, NA – negalima apskaičiuoti, OS (angl. *Overall Survival*) – bendras išgyventas laikotarpis.

Visi veiksmingumo duomenys yra pagrįsti tyrėjo vertinimu pagal RECIST kriterijus.

<sup>1</sup> Galutinė OS analizė atlikta esant 67 % brandai. HR PI koreguotas pagal ankstesnes tarpines analizes. OS analizės duomenys nekoreguoti pagal galimą pacientų perėjimo iš vienos grupės į kitą įtaką: 99 (71 %) chemoterapijos grupės pacientų vėliau buvo gydyti osimertinibu.

<sup>2</sup> Tyrėjų nustatyti ORR ir DoR duomenys atitiko nustatytus atliekant aklą nepriklausomą centrinį vertinimą (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR). BICR nustatė, kad osimertinibo grupės pacientų ORR buvo 64,9 % (95 % PI – 59,0, 70,5), o chemoterapijos – 34,3 % (95 % PI – 26,5, 42,8). BICR nustatytas DoR osimertinibo grupės pacientams buvo 11,2 mėn. (95 % PI – 8,3, NA), chemoterapijos – 3,1 mėn. (95 % PI – 2,9, 4,3).

**6 pav. Neprogresuojant ligai išgyvento laikotarpio kreivės pagal Kaplan-Meier tyrėjo vertinimu AURA3 tyrimo metu**



Riziką turinčių pacientų skaičius

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

Pažymėti cenzūruoti duomenys

PFS jautrumo analizė aklo nepriklausomo centrinio vertinimo (BICR) duomenimis parodė, kad TAGRISSO grupės pacientų PFS mediana buvo 11,0 mėn., o chemoterapijos grupės – 4,2 mėn. Ši analizė parodė panašų į tyrėjų nustatytą gydomąjį poveikį (HR 0,28, 95 % PI – 0,20, 0,38).

Kliniškai reikšmingai pailgėjęs PFS (HR < 0,50 TAGRISSO naudai, palyginus su chemoterapija) nuosekliai nustatytas visuose iš anksto numatytuose ir išanalizuotuose pogrupiuose, sudarytuose pagal rasę, amžių, lytį, rūkymą ir EGFR mutacijų (egzono 19 delecijos ir L858R) buvimą.

Veiksmingumo CNS metastazių požiūriu duomenys, gauti AURA3 tyrimo metu

Į šį tyrimą randomizuoti pacientai, turėję nesimptominių stabilių metastazių smegenyse, dėl kurių nereikėjo vartoti steroidų bent 4 savaites iki tiriamojo vaistinio preparato. Veiksmingumas poveikio CNS požiūriu pagal RECIST v1.1 kriterijus BICR vertinimu 116 iš 419 (28 %) pacientų, kuriems pradinis smegenų skenavimas parodė metastazių CNS, apibendrintas 7 lentelėje.

**7 lentelė. Veiksmingumas poveikio CNS požiūriu BICR vertinimu pacientams, kuriems pradinis smegenų skenavimas parodė metastazių CNS (AURA3 tyrimo duomenys)**

Veiksmingumo rodiklis	TAGRISSO	Chemoterapija (pemetreksedas/cisplatina arba pemetreksedas /karboplatina)
CNS objektyvaus atsako dažnis <sup>1</sup>		



<b>Veiksmingumo rodiklis</b>	<b>TAGRISO</b>	<b>Chemoterapija (pemetreksedas/cisplatina arba pemetreksedas /karboplatina)</b>
CNS atsako dažnis % (n/N) (95 % PI)	70 % (21/30) (51, 85)	31 % (5/16) (11 %, 59 %)
Šansų ( <i>Odds</i> ) santykis (95 % PI) ir P reikšmė	5,1 (1,4, 21) ir P = 0,015	
<b>CNS atsako trukmė <sup>2</sup></b>		
Mediana, mėn. (95 % PI)	8,9 (4,3, NA)	5,7 (NA, NA)
<b>CNS pažaidos suvaldymo dažnis</b>		
CNS pažaidos kontrolės dažnis	87 % (65/75) (77, 93)	68 % (28/41) (52, 82)
Šansų ( <i>Odds</i> ) santykis (95 % PI) ir P reikšmė	3 (1,2, 7,9) ir P = 0,021	
<b>Neprogresuojant CNS pažaidai išgyventas laikotarpis<sup>3</sup></b>	N = 75	N = 41
Atvejų skaičius (brandos %)	19 (25)	16 (39)
Mediana, mėn. (95 % PI)	11,7 (10, NA)	5,6 (4,2, 9,7)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,32 (0,15, 0,69) ir P = 0,004	

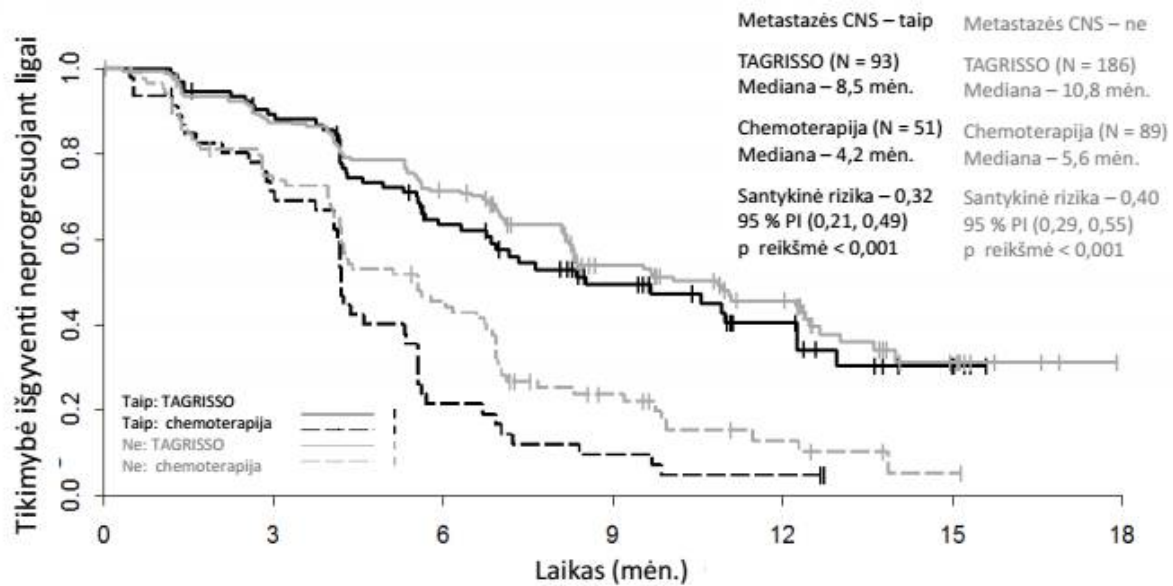
<sup>1</sup> Objektyvaus CNS atsako dažnis ir atsako trukmė pagal RECIST v1.1 kriterijus BICR vertinimu pacientams, kurių duomenis buvo įmanoma įvertinti (iš pradžių turėjusiems BICR nustatytų išmatuojamų CNS pažaidų): vartojusių TAGRISSO n = 30 ir gavusių chemoterapiją n = 16.

<sup>2</sup> Tik pacientams, kuriems pasireiškė atsakas. Atsako trukmė (DoR) apibūdinta kaip laikas nuo pirmojo dokumentuoto atsako (visiško arba dalinio) iki ligos progresavimo arba mirties. Ligos kontrolės dažnis (DCR) apibūdintas kaip dalis pacientų, kuriems pasireiškė atsakas (visiškas arba dalinis) arba kurių liga buvo stabili bent 6 savaites.

<sup>3</sup> Neprogresuojant CNS pažaidai išgyventas laikotarpis nustatytas pagal RECIST v1.1 kriterijus BICR vertinimu visai tirtai populiacijai (t.y. išmatuojamų ir neišmatuojamų CNS pažaidų iš pradžių turėjusiems pacientams): vartojusių TAGRISSO n = 75, gavusių chemoterapiją n = 41.  
HR < 1 rodo palankesnę TAGRISSO poveikį.

Iš anksto numatyto PFS pogrupio, sudaryto pagal metastazių CNS buvimą įtraukimo į AURA3 tyrimą metu, analizės duomenys pateikiami 7 pav.

7 pav. Bendro PFS tyrėjo vertinimu Kaplan-Meier kreivės pagal metastazių CNS buvimą įtraukimo į tyrimą metu (visi tyrimo AURA3 metu analizuoti pacientai)



AURA3 tyrimas parodė statistikai reikšmingą PFS pailgėjimą vartojant TAGRISSO (palyginus su chemoterapija) nepriklausomai nuo metastazių CNS buvimo įtraukiant į tyrimą.

*Pacientų užfiksuotos vertinamosios baigtys*

Pacientų užfiksuoti simptomai ir HRQL buvo renkami elektroniniu būdu naudojant EORTC QLQ-C30 klausimyną ir jo plaučių vėžio modulį (EORTC QLQ-LC13). LC13 pirmas 6 savaites pildytas kartą per savaitę, o paskui (iki ligos progresavimo ir vėliau) – kas 3 savaites. C30 vertintas kas 6 savaites iki ligos progresavimo ir vėliau.

Pagrindinių plaučių vėžio simptomų analizė

TAGRISSO, palyginus su chemoterapija, palengvino pacientų fiksuotus plaučių vėžio simptomus: nustatytas statistikai reikšmingas penkių iš anksto numatytų pagrindinių PRO simptomų (apetito stokos, kosulio, krūtinės skausmo, dusulio ir nuovargio), palyginus su pradiniais, vidutinio pokyčio skirtumas bendru 6 mėn. laikotarpiu po randomizacijos (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Mišraus modelio kartojamos priemonės – pagrindiniai plaučių vėžio simptomai (vidutinis pokytis TAGRISSO vartojusiems pacientams, palyginus su gavusiais chemoterapiją)

Grupė	Apetito stoka		Kosulys		Krūtinės skausmas		Dusulys		Nuovargis	
	TAGRIS -SO (279)	Chemo -terap. (140)	TAGRIS -SO (279)	Chemo -terap. (140)	TAGRIS -SO (279)	Chemo -terap. (140)	TAGRIS -SO (279)	Chemo -terap. (140)	TAGRIS -SO (279)	Chemo -terap. (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Koreguotas vidurkis	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Apskaičiuotas skirtumas (95 % PI)	-8,24 (-12,88, 3,60)		-5,53 (-8,89, -2,17)		-5,36 (-8,20, -2,53)		-7,09 (-9,86, -4,33)		-10,39 (-14,55, -6,23)	

<b>p reikšmė</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p = 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
------------------	---------------------	------------------	---------------------	---------------------	---------------------

Koreguoti vidurkiai ir skirtumai apskaičiuoti atlikus mišraus modelio kartojamų priemonių (angl. *Mixed Model Repeated Measures*, MMRM) analizę. Į šį modelį buvo įtraukti pacientai, gydymas, vizitai, gydymo sąveika su vizitais, pradinis simptomų rodiklis ir pradinis simptomų rodiklis pagal sąveiką su vizitais ir naudota nestruktūrizuota kovariacinė matrica.

## HRQL ir fizinių funkcijų pagerėjimo analizė

Šio tyrimo metu TAGRISSO vartoję pacientai turėjo reikšmingai didesnę kliniškai reikšmingo bendros sveikatos būklės ir fizinės veiklos (pagal EORTC-C30 klausimyną) pagerėjimo bent 10 balų tikimybę palyginus su gavusiais chemoterapiją: bendros sveikatos būklės *Odds* santykis (OR) buvo 2,11 (95 % PI – 1,24, 3,67, p = 0,007), o fizinės veiklos OR – 2,79 (95 % PI – 1,50, 5,46, p = 0,002).

### Anksčiau gydyti T790M teigiamu NSCLC sirgę pacientai (AURAex ir AURA2 duomenys)

Atlikti 2 vienos grupės atviri klinikiniai tyrimai AURAex (2 fazės tyrimo tęsinio kohorta, n = 201) ir AURA2 (n = 210) su pacientais, sirgusiais EGFR T790M mutacijai teigiamu plaučių vėžiu, progresavusiu gydant vienu ar keliais sisteminio poveikio vaistiniaisiais preparatais, EGFR TKI. Buvo įtraukiami tik pacientai, kurių NSCLC buvo EGFR T790M mutacijai teigiamas (*cobas* EGFR mutacijos mėginio centrinėje laboratorijoje prieš gydant duomenimis). Ar yra T790M mutacija, taip pat vertinta retrospektyviai (naudojant skriningo metu iš plazmos mėginio gautą ctDNA). Visi pacientai vartojo 80 mg TAGRISSO 1 kartą per parą. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis šių dviejų tyrimų metu buvo objektyvaus atsako dažnis (angl. *Objective Response Rate*, ORR) pagal RECIST v1.1, nustatytas atliekant aklą nepriklausomą centrinių vertinimą (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė (angl. *Duration of Response*, DoR) ir neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (angl. *Progression-Free Survival*, PFS).

Į šiuos tyrimus (AURAex ir AURA2) įtrauktų pacientų bendros populiacijos pradinės charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana – 63 metai, 13 % pacientų buvo 75 metų ar vyresni, 68 % – moterys, 36 % – baltieji, 60 % – azijiečiai. Visiems pacientams iki tol taikytas bent vienas ankstesnės eilės gydymas: 31 % (N = 129) – vienos (tik EGFR-TKI), 69 % – (N = 282) 2 ar daugiau. 72 % pacientų niekada nerūkė, 100 % būklė pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1. 59 % pacientų turėjo visceralinių metastazių už krūtinės ląstos ribų, iš jų 39 % CNS (jas rodė iš pradžių rasti CNS pažeidimo židiniai, ligos anamnezė ir / arba ankstesnė operacija ir / arba ankstesnis spindulinis gydymas dėl metastazių CNS) ir 29 % kepenyse. 47 % pacientų turėjo metastazių kauluose. PFS stebėjimo trukmės mediana buvo 12,6 mėn.

Aklas nepriklausomas centrinis vertinimas (BICR) parodė, kad 411 anksčiau gydytų EGFR T790M mutacijai teigiamu vėžiu sirgusių pacientų ORR buvo 66 % (95 % PI – 61, 71). Pacientams, kurių atsaką patvirtino BICR, DoR mediana buvo 12,5 mėn. (95 % PI – 11,1, NA). BICR nustatytas ORR AURAex tyrimo metu buvo 62 % (95 % PI – 55, 68), AURA2 tyrimo metu – 70 % (95 % PI – 63, 77). PFS mediana buvo 11,0 mėn. (95 % PI – 9,6, 12,4).

BICR nustatytas objektyvaus atsako dažnis visiems analizuotiems pogrupiams, iš anksto numatytiems pagal gydymo eilę, rasę, amžių ir regioną, buvo didesnis 50 %.

Pirmojo skanavimo (po 6 savaitių) metu atsakas dokumentuotas 85 % (223 iš 262), antrojo (po 12 savaitių) – 94 % (247 iš 262) populiacijos, kurios atsaką buvo galima įvertinti, pacientų.

### Veiksmingumas metastazių CNS požiūriu 2 fazės tyrimų (AURAex ir AURA2) metu

BICR įvertino veiksmingumą CNS požiūriu pagal RECIST v 1.1 kriterijus 50 iš 411 pacientų, kuriems pradinio smegenų skanavimo metu rasta išmatuojamų metastazių CNS. CNS ORR buvo 54 % (pasireiškė 27 iš 50 pacientų, 95 % PI – 39,3, 68,2), 12 % šių atsakų buvo visiški.

Klinikinių tyrimų su pacientais, sergančiais EGFR T790M mutacijai teigiamu NSCLC *de novo*, neatlikta.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti TAGRISSO tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis NSCLC indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Osimertinibo farmakokinetikos rodikliai ištirti sveikų žmonių ir NSCLC sergančių pacientų organizme. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, tariamasis osimertinibo plazminis klirensas yra 14,3 l/val., tariamasis pasiskirstymo tūris – 918 l, o terminalinis pusinis periodas – maždaug 44 val. Dozių diapazone nuo 20 iki 240 mg AUC ir  $C_{max}$  didėjo proporcingai dozei. Vartojant osimertinibą 1 kartą per parą, jo susikaupia maždaug trigubai (pusiausvyros ekspozicija susidaro per 15 dienų). Pusiausvyros sąlygomis koncentracija plazmoje 24 val. vartojimo intervalo metu paprastai kinta 1,6 karto ribose.

### Absorbcija

Pavartojus TAGRISSO per burną, didžiausios osimertinibo koncentracijos plazmoje susidarymo laiko ( $T_{max}$ ) mediana būna 6 val. (diapazonas – nuo 3 iki 24 val.), tačiau kai kuriems pacientams nustatyti keli koncentracijos pikai per pirmąsias 24 val. TAGRISSO absoliutus biologinis prieinamumas yra 70 % (90 % PI – nuo 67 iki 73 %). Remiantis 80 mg klinikinės farmakokinetikos pacientų organizme tyrimo duomenimis, maistas neturi kliniškai reikšmingos įtakos osimertinibo biologiniam prieinamumui: AUC padidėjo 6 % (90 % PI nuo -5 iki 19), o  $C_{max}$  sumažėjo 7 % (90 % PI nuo -19 iki 6). Skrandžio pH 5 dienas didinus omeprazolu, sveikiems savanoriams 80 mg osimertinibo tablečių sukelta ekspozicija nepakito (AUC ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 7 % ir 2 %, ekspozicijos 90 % PI santykis buvo 80-125 % ribose).

### Pasiskirstymas

Populiaciniai apskaičiavimai parodė, kad vidutinis osimertinibo pusiausvyros pasiskirstymo tūris ( $V_{ss}/F$ ) yra 918 l (rodo ekstensyvų pasiskirstymą audiniuose). *In vitro* 94,7 % osimertinibo būna prisijungusio prie plazmos baltymų (5,3 % – laisvo). Taip pat nustatyta, kad osimertinibas kovalentinėmis jungtimis prisijungia prie žiurkės ir žmogaus plazmos baltymų, žmogaus serumo albumino bei žiurkės ir žmogaus hepatocitų.

### Biotransformacija

*In vitro* tyrimų duomenimis, daugiausia osimertinibo metabolizuoja CYP3A4 ir CYP3A5. Vis dėlto turimi duomenys neleidžia pilnai atmesti ir kitų metabolizmo kelių galimybes. Tyrimų *in vitro* metu identifikuoti 2 farmakologiškai aktyvūs metabolitai (AZ7550 ir AZ5104) vėliau rasti ir ikiklinikinių tyrimų metu tirtų gyvūnų rūšių bei žmonių plazmoje vartojant osimertinibą per burną. Nustatyta, kad AZ7550 farmakologinio veikimo pobūdis yra panašus į TAGRISSO, o AZ5104 mutavusius ir natūralius EGFR veikia stipriau. Pacientams pavartojus TAGRISSO, abu šie metabolitai plazmoje atsirasdavo lėtai, jų  $T_{max}$  mediana buvo atitinkamai 24 val. (nuo 4 iki 72 val.) ir 24 val. (nuo 6 iki 72 val.). Žmonių plazmoje nepakitęs osimertinibas sudarė 0,8 %, o minėtieji 2 metabolitai – atitinkamai 0,08 % ir 0,07 % viso radioaktyvumo; didžioji radioaktyvių medžiagų dalis buvo kovalentiškai

prisijungusi prie plazmos baltymų. AZ5104 ir AZ7550 ekspozicijos geometriniai vidurkiai, apskaičiuoti pagal AUC, sudarė maždaug po 10 % osimertinibo ekspozicijos esant pusiausvyros koncentracijai.

Pagrindiniai osimertinibo metabolizmo būdai yra oksidacija ir dealkilinimas. Žmonių šlapimo ir išmatų mėginiuose rasta bent 12 metabolitų, bent 5 iš jų kiekis viršijo 1 % dozės. Nepakitusio osimertinibo, AZ5104 ir AZ7550 kiekiai sudarė atitinkamai maždaug 1,9, 6,6 ir 2,7 %, o cisteinilo junginio (M21) ir nežinomo metabolito (M25) – atitinkamai 1,5 % ir 1,9 % dozės.

*In vitro* tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingos osimertinibo koncentracijos konkurenciniu būdu slopina CYP 3A4/5, bet ne CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ar 2E1. Tyrimų *in vitro* duomenimis, kliniškai reikšmingos osimertinibo koncentracijos neslopina kepenų UGT1A1 ir UGT2B7. Galimas žarnų UGT1A1 slopinimas, bet jo klinikinė reikšmė neaiški.

### Eliminacija

Pavartojus vieną 20 mg dozę per burną, per 84 mėginių rinkimo dienas 67,8 % jos rasta išmatose (1,2 % nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalo), o 14,2 % (0,8 % nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalo) – šlapime. Nepakitęs osimertinibas sudarė maždaug 2 % (0,8 % šlapime ir 1,2 % išmatose).

### Sąveika su baltymais-nešikliais

Tyrimų *in vitro* duomenimis, osimertinibas nėra OATP1B1 ar OATP1B3 substratas. Kliniškai reikšmingos osimertinibo koncentracijos neslopina OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 ir MATE2K *in vitro*.

*In vitro* tyrimų duomenimis, osimertinibas yra P-gp ir BCRP substratas, tačiau vartojant terapines dozes kliniškai reikšminga sąveika neturėtų pasireikšti. Be to, tyrimų *in vitro* duomenimis osimertinibas slopina BCRP ir P-gp (žr. 4.5 skyrių).

### Ypatingos populiacijos

Populiacinės farmakokinetikos analizės (n = 1367) neparodė kliniškai reikšmingo ryšio tarp numatomos pusiausvyros ekspozicijos ( $AUC_{ss}$ ) bei paciento amžiaus (nuo 25 iki 91 metų), lyties (65 % buvo moterys), rasės (įskaitant baltuosius, azijiečius, japonus, kinus ir ne baltuosius ne azijiečius), gydymo eilės ir rūkymo (analizuoti 34 esamų ir 419 buvusių rūkalių duomenys). Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad kūno svoris (nuo 88 kg iki 43 kg) yra reikšmingas veiksnys, keičiantis numatomą osimertinibo  $AUC_{ss}$  mažiau kaip 20 % (kvantiliai nuo 95 % iki 5 %) palyginus su vidurinio kūno svorio (61 kg) pacientais. Įvertinus mažiausią ir didžiausią tiriamųjų kūno svorį (nuo < 43 kg iki > 88 kg), AZ5104 metabolito dalis buvo nuo 11,8 % iki 9,6 %, o AZ7550 – nuo 12,8 % iki 8,1 %. Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad albumino koncentracija serume yra vienas iš faktorių, turinčių reikšmingos įtakos osimertinibo pusiausvyros  $AUC_{ss}$  (ji turėtų kisti nuo < 30 % albumino koncentracijai kintant nuo 29 iki 46 g/l [kvantiliai nuo 95 % iki 5 %] palyginus su pusiausvyros  $AUC_{ss}$  esant vidurinei pradinei albumino koncentracijai, t.y. 39 g/l). Šie nuo kūno svorio ar pradinės albumino koncentracijos skirtumų priklausomi ekspozicijos skirtumai kliniškai reikšmingais nelaikomi.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Daugiausia osimertinibo eliminuojama per kepenis. Klinikinio tyrimo metu įvairiais progresavusiais solidiniais navikais sirgusių pacientų, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi (Child Pugh A klasė, vidutinis rodiklis – 5,3, n = 7) arba vidutiniškai sutrikusi (Child Pugh B klasė, vidutinis rodiklis – 8,2, n = 5), ekspozicija po vienkartinės 80 mg TAGRISSO dozės nebuvo didesnė negu turėjusių normalią kepenų funkciją (n = 10). Palyginus su pacientais, kurių kepenų funkcija normali, lengvai sutrikusią kepenų funkciją turėjusiems pacientams osimertinibo AUC ir  $C_{max}$  geometrinių vidurkių santykis

(90 % PI) buvo atitinkamai 63,3 % (47,3, 84,5) ir 51,4 % (36,6, 72,3), o turėjusiems vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją – atitinkamai 68,4 % (49,6, 94,2) ir 60,7 % (41,6, 88,6); metabolito AZ5104 AUC ir  $C_{max}$  turėjusiems lengvai sutrikusią kepenų funkciją buvo 66,5 % (43,4, 101,9) ir 66,3 % (45,3, 96,9), o turėjusiems vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją – atitinkamai 50,9 % (31,7, 81,6) ir 44,0 % (28,9, 67,1). Populiacinė farmakokinetikos analizė ryšio tarp kepenų funkcijos rodiklių (ALT, AST, bilirubino koncentracijos) ir osimertinibo ekspozicijos neparodė, tačiau parodė sutrikusios kepenų funkcijos rodiklio – albumino – koncentracijos serume įtaką osimertinibo farmakokinetikai. Į klinikinius tyrimus neįtraukta pacientų, kurių AST arba ALT koncentracija buvo daugiau kaip 2,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą (VNR), daugiau kaip 5 kartus didesnė už VNR dėl piktybinės ligos arba bendrojo bilirubino koncentracija buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnė už VNR. Farmakokinetikos 134 lengvai sutrikusią kepenų funkciją, 8 vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją ir 1216 normalią kepenų funkciją turinčių pacientų organizme analizė parodė panašią osimertinibo ekspoziciją. Sunkiai sutrikusią kepenų funkciją turinčių pacientų tyrimų duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Klinikinio tyrimo metu vieną TAGRISSO 80 mg dozę per burną pavartojušiams pacientams, kurių inkstų funkcija buvo sunkiai sutrikusi (kreatinino klirensas – nuo 15 iki < 30 ml/min., n = 7), AUC rodmuo buvo 1,85 karto (90 % PI – nuo 0,94 iki 3,64), o  $C_{max}$  rodmuo – 1,19 karto (90 % PI – nuo 0,69 iki 2,07) didesnis negu turintiems normalią inkstų funkciją (kreatinino klirensas  $\geq$  90 ml/min., n = 8). Be to, 593 lengvai sutrikusią inkstų funkciją (kreatinino klirensas nuo 60 iki < 90 ml/min.), 254 vidutiniškai inkstų funkciją (kreatinino klirensas nuo 30 iki < 60 ml/min.), 5 sunkiai sutrikusią inkstų funkciją (kreatinino klirensas nuo 15 iki < 30 ml/min.) ir 502 normalią inkstų funkciją (kreatinino klirensas  $\geq$  90 ml/min.) turėjusių pacientų populiacinės farmakokinetinės analizės duomenys parodė panašią osimertinibo ekspoziciją. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra  $\leq$  10 ml/min., į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta.

### Metastazės smegenyse

Įvertinus labai mažas [ $^{11}C$ ] osimertinibo dozes pavartojušių EAFR mutacijoms teigiamu NSCLC sirgusių pacientų, turėjusių metastazių smegenyse (n = 4), ir sveikų savanorių (n = 7) PET vaizdus, rastas panašus koncentracijų smegenyse ir plazmoje santykis ( $K_p$ ) bei nustatyta, kad [ $^{11}C$ ]osimertinibas greitai prasiskverbė pro kraujo-smegenų barjerą ir homogeniškai pasiskirstė visose pacientų ir sveikų savanorių smegenų srityse.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Pagrindiniai kartojamų dozių toksiškumo tyrimų radiniai žiurkėms ir šunims buvo atrofiniai, uždegiminiai ir (arba) degeneraciniai ragenos (šunų oftalmologinis tyrimas parodė sumažėjusį skaidrumą ir drumstis), virškinimo trakto (įskaitant liežuvį), odos, vyriškų ir moteriškų lytinių organų epitelio pokyčiai bei antriniai blužnies pokyčiai. Jų rasta esant mažesnei koncentracijai plazmoje negu susidaro terapinę 80 mg dozę vartojantiems pacientams. Po 1 mėn. vaistinio preparato vartojimo rasti pokyčiai didžiąja dalimi praėjo per vėlesnį mėnesį, išskyrus tai, kad kai kurie ragenos pokyčiai išnyko tik dalinai.

104 savaičių kancerogeniškumo žiurkėms tyrimo metu nustatyta lęšiuko skaidulų degeneracija, kai ekspozicija atitiko 0,2 AUC žmogui, vartojančiam rekomenduojamą terapinę dozę – 80 mg 1 kartą per parą. Lęšiuko drumsčių pirmą kartą pastebėta 52 tyrimo savaitę, ilgėjant vartojimui jos palaipsniui dažnėjo ir sunkėjo. Negalima atmesti klinikinės šio radinio reikšmės galimybes. Ikiklinikiniais duomenimis, osimertinibas ir jo metabolitas AZ5104 slopina h-ERG kanalą, todėl negalima atmesti QTc intervalo prailgėjimo galimybes.

Į veną suleisto osimertinibo pateko per nepažeistą *Cynomolgus* beždžionių, o pavartoto per burną – žiurkių ir pelių hematoencefalinį barjerą.

Atliekant mėginis *vitro* ir *in vivo*, genetinių pažeidimų osimertinibas nesukėlė. 26 savaites davus osimertinibo Tg rasH2 transgeninėms pelėms per burną, potencialaus kancerogeninio poveikio nenustatyta.

104 savaičių kancerogeniškumo žiurkėms tyrimo metu dažniau rasta proliferacinių kraujagyslių pažeidimų (mezenterinių limfmazgių angiomatozinė hiperplazija ir hemangioma), kai ekspozicija atitiko 0,2 AUC žmogui, vartojančiam rekomenduojamą terapinę dozę – 80 mg 1 kartą per parą, bet žmonėms tai neturėtų būti aktualu.

### Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių ir šunų, gavusių osimertinibo 1 mėn. ar ilgiau, sėklidėse rasta degeneracinių pokyčių, taip pat nustatytas sumažėjęs žiurkių patinų vaisingumas jiems davus osimertinibo 3 mėn. Šie pokyčiai nustatyti esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje. Patologiniai žiurkių sėklidžių pokyčiai, atsiradę 1 mėn. joms davus osimertinibo, buvo laikini, tačiau negalima padaryti tvirtos išvados, ar atitinkami šunų sėklidžių pokyčiai taip pat yra laikini.

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, osimertinibas gali sutrikdyti moteriškos lyties individų vaisingumą. Kartojamų dozių toksiškumo tyrimų metu duodant žiurkėms osimertinibo 1 mėn. ar ilgiau, dažniau nebūdavo rujos periodų, kiaušidėse degeneruodavo geltonkūniai bei išplonėdavo gimdos ir makšties epitelis esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje. Kiaušidžių pokyčiai, atsiradę 1 mėn. davus šio vaistinio preparato, buvo laikini. Žiurkių patelių vaisingumo tyrimo metu osimertinibo 20 mg/kg paros dozė, kuri maždaug atitinka rekomenduojamą 80 mg paros dozę žmogui, neturėjo įtakos rujos ciklui ir apvaisintų patelių skaičiui, tačiau sukėlė embrionų žuvimų vaikingumo laikotarpio pradžioje. Nustatyta, kad šie pokyčiai praeina per 1 mėn. po paskutinės dozės skyrimo.

Atliekant modifikuotą poveikio žiurkių embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimą, vaikingoms žiurkėms iki embriono implantacijos duotas osimertinibas sukėlė embrionų žuvimų. Šis poveikis nustatytas nuo dozės, kurią vaikingos patelės toleravo (20 mg/kg) ir esant ekspozicijai (pagal bendrą AUC), kuri atitinka susidarančią žmogui vartojant rekomenduojamą 80 mg paros dozę. 20 mg/kg ir didesnės dozės organogenezės metu sumažino vaisių svorį, tačiau kenksmingo išorinio ar vidinio morfologinio poveikio vaisiui nesukėlė. Žiurkių patelėms davus 20 mg/kg ir daugiau osimertinibo visą vaikingumo laikotarpį ir laktacijos pradžioje, nustatyta osimertinibo ir jo metabolitų ekspozicija žindomiems jaunikliams, sumažėjęs jų išgyvenimas ir prastas augimas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Manitolis  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė  
Natrio stearilfumaratas

#### Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas (E 171)  
Makrogolis 3350  
Talkas  
Geltonasis geležies oksidas (E 172)  
Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Juodasis geležies oksidas (E 172)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Al/Al perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės. Dėžutėje yra 30 x 1 tablečių (3 lizdinės plokštelės).

Al/Al perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės. Dėžutėje yra 28 x 1 tabletės (4 lizdinės plokštelės).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1086/001 – 30 plėvele dengtų 40 mg tablečių

EU/1/16/1086/002 – 30 plėvele dengtų 80 mg tablečių

EU/1/16/1086/003 – 28 plėvele dengtos 40 mg tabletės

EU/1/16/1086/004 – 28 plėvele dengtos 80 mg tabletės

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data – 2016 m. vasario 2 d.

Paskutinio perregistravimo data – 2022 m. kovo 21 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-15185 Södertälje  
Švedija

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) (su visais papildymais), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): kad būtų galima toliau vertinti TAGRISSO adjuvantinės monoterapijos veiksmingumą po visiškos naviko rezekcijos suaugusiems pacientams, sergantiems IB-III A stadijų nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu (NSCLC), turinčiu epidermio augimo faktoriaus receptorių (EGFR) 19 egzono delecijų arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijų, registruotojas turi pateikti galutinius ADAURA tyrimo duomenis.	2024 m. II ketvirtis

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TAGRISSO 40 mg plėvele dengtos tabletės  
osimertinibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg osimertinibo (mesilato pavidalo).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
30 x 1 plėvele dengtų tablečių  
28 x 1 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1086/001 – 30 plėvele dengtų 40 mg tablečių  
EU/1/16/1086/003 – 28 plėvele dengtos 40 mg tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tagrisso 40 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TAGRISSE 80 mg plėvele dengtos tabletės  
osimertinibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg osimertinibo (mesilato pavidalo).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
30 x 1 plėvele dengtų tablečių  
28 x 1 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

EU/1/16/1086/002 – 30 plėvele dengtų 80 mg tablečių  
EU/1/16/1086/004 – 28 plėvele dengtos 80 mg tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tagrisso 80 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TAGRISO 40 mg tabletės  
osimertinibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca AB

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

TAGRISSO 80 mg tabletės  
osimertinibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

AstraZeneca AB

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### TAGRISSO 40 mg plėvele dengtos tabletės TAGRISSO 80 mg plėvele dengtos tabletės osimertinibas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra TAGRISSO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TAGRISSO
3. Kaip vartoti TAGRISSO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TAGRISSO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra TAGRISSO ir kam jis vartojamas

TAGRISSO veiklioji medžiaga (osimertinibas) priklauso proteinkinazę slopinančių vaistų, kurie vartojami vėžiui gydyti, grupei. TAGRISSO vartojamas gydyti suaugusiesiems, sergantiems tam tikru plaučių vėžiu, kuris vadinamas nesmulkiašastelinis. Jeigu tyrimai parodė, kad vėžio EGFR (epidermio augimo faktoriaus receptorių, angl. *epidermal growth factor receptor*) genas turi tam tikrų pokyčių (mutacijų), o pats vėžys yra išplitęs į kitą plautį ir kitus organus, tai jis turėtų palankiai reaguoti į TAGRISSO. TAGRISSO gali būti skiriamas:

- pilnai pašalinus vėžį – po operacijos (adjuvantiniam) gydymui; arba
- kaip pirmas Jūsų vartojamas vaistas nuo vėžio, išplitusio į kitas organizmo dalis; arba
- tam tikrais atvejais – prieš tai gydžius vėžį kitais proteinkinazę slopinančiais vaistais.

#### Kaip veikia TAGRISSO

TAGRISSO veikia, blokuodamas EGFR, ir gali padėti sulėtinti ar sustabdyti plaučių vėžio augimą. Be to, jis gali padėti sumažinti naviką ir neleisti jam atsinaujinti pašalinus operacijos būdu.

- Jeigu Jūs vartojate TAGRISSO pilnai pašalinus vėžį, tai reiškia, kad jame buvo EGFR geno defektas, vadinamas 19 egzono delecija arba 21 egzono substitucijos mutacija.
- TAGRISSO būna pirmas proteinkinazę slopinantis vaistas, kai vėžio EGFR genas turi defektą, pvz., taip vadinamą egzono 19 deleciją arba egzono 21 pakeičiamą mutaciją.
- Jeigu Jūsų vėžys progresavo vartojant kitą proteinkinazę slopinantį vaistą, tai jis turi geno defektą, vadinamą T790M. Dėl šio defekto gali daugiau neveikti kiti proteinkinazę slopinantys vaistai.

Jeigu Jums kiltų daugiau klausimų apie šio vaisto poveikį arba kodėl Jums skirtas šis vaistas, klauskite gydytojo.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant TAGRISSO

### **TAGRISSO vartoti draudžiama:**

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) osimertinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- kartu su jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais.

Jeigu abejojate, tai paklauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojos, prieš pradėdami vartoti TAGRISSO.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti TAGRISSO:

- jeigu Jūs sergate arba anksčiau sirgote plaučių uždegimu (taip vadinama intersticine plaučių liga);
- jeigu Jums yra buvę širdies sutrikimų (gydytojas gali atidžiai stebėti Jūsų sveikatos būklę);
- jeigu Jums yra buvę akių sutrikimų.

Jeigu yra kuris nors aukščiau nurodytas sutrikimas arba dėl to abejojate, tai pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu vartojant šį vaistą:**

- staiga pasunkėtų kvėpavimas ir kartu pradėtumėte kosėti arba karščiuoti;
- pradėtų smarkiai lupstis oda;
- Jūsų širdies susitraukimai pasidarytų dažni ar nereguliarūs, atsirastų svaigulys, apsvaigimas, krūtinės diskomfortas, dusulys ar alpulys;
- Jūsų akys pasidarytų vandeningos, erzintų šviesa, skaudėtų akis, jos paraustų arba pakistų regėjimas. Daugiau informacijos pateikiama 4 skyriaus dalyje „Sunkus šalutinis poveikis“;
- pradėtumėte nuolat karščiuoti, lengviau susidarytų kraujosruvų ar prasidėtų kraujavimas, padidėtų nuovargis, būtų blyški oda ar pasireikštų infekcija. Daugiau informacijos pateikiama 4 skyriaus dalyje „Sunkus šalutinis poveikis“.

### **Vaikams ir paaugliams**

TAGRISSO poveikis vaikams ir paaugliams netirtas. Vaikams ir paaugliams iki 18 metų šio vaisto duoti negalima.

### **Kiti vaistai ir TAGRISSO**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant augalinius ir nereceptinius) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad TAGRISSO gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį, o kai kurie kiti vaistai – TAGRISSO poveikį.

### **Pasakykite gydytojui, prieš pradėdami gydytis TAGRISSO, jeigu vartojate kurį nors iš žemiau nurodytų vaistų.**

Šie vaistai gali susilpninti TAGRISSO poveikį:

- fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis – vaistai nuo traukulių;
- rifabutinas ir rifampicinas – vaistai nuo tuberkuliozės;
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai – augalinis vaistas nuo depresijos.

TAGRISSO gali sumažinti šių vaistų veiksmingumą ir (arba) sustiprinti jų šalutinį poveikį:

- rozuvastatino, vartojamo cholesterolio kiekiui mažinti;
- geriamųjų hormoninių kontraceptikų, vartojamų norint išvengti nėštumo;

- bozentano, vartojamo nuo padidėjusio kraujospūdžio plaučiuose;
- efavireno ir etravirino, vartojamų HIV infekcijai ar AIDS gydyti;
- modafinilio, vartojamo nuo miego sutrikimų;
- dabigatrano, vartojamo norint išvengti kraujo krešulių;
- digoksino, vartojamo nuo širdies rimto sutrikimų ir kitų širdies ligų;
- aliskireno, vartojamo nuo aukšto kraujospūdžio.

**Jeigu vartojate kurį nors iš aukščiau nurodytų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti TAGRISSO.** Gydytojas Jums paaiškins tinkamo gydymo galimybes.

#### **Nėštumas – informacija moterims**

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jeigu pastotumėte, kol vartosite šį vaistą, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui, kuris nuspręs, ar Jums vartoti TAGRISSO toliau.
- Vartojant šį vaistą, negalima pastoti. Jeigu tokia galimybė yra, reikia taikyti veiksmingą kontracepciją. Žr. žemiau „Kontracepcija – informacija moterims ir vyrams“.
- Jeigu norėtumėte pastoti baigusi vartoti šį vaistą, pasitarkite su gydytoju, kadangi šiek tiek vaisto gali likti Jūsų organizme (žr. patarimus dėl kontracepcijos žemiau).

#### **Nėštumas – informacija vyrams**

- Jeigu Jūsų partnerė pastotų Jums vartojant šį vaistą, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.

#### **Kontracepcija – informacija moterims ir vyrams**

Vartojant šį vaistą, būtina taikyti veiksmingą kontracepciją.

- TAGRISSO gali trikdyti geriamųjų hormoninių kontraceptikų veikimą. Aptarkite su gydytoju tinkamiausius kontracepcijos metodus.
- TAGRISSO gali patekti į spermą, todėl veiksmingą kontracepciją svarbu taikyti ir vyrams.

Baigus vartoti TAGRISSO būtina:

- **moterims** – toliau taikyti kontracepciją dar 2 mėn.;
- **vyrams** – toliau taikyti kontracepciją dar 4 mėn.

#### **Žindymas**

Vartojant šį vaistą, žindyti negalima, kadangi nežinoma, ar jis nekelia pavojaus kūdikiui.

#### **Gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus**

TAGRISSO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **TAGRISSO sudėtyje yra natrio**

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **3. Kaip vartoti TAGRISSO**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Kiek šio vaisto vartoti?**

- Rekomenduojama kasdien gerti po vieną 80 mg tabletę.
- Prireikus gydytojas gali sumažinti dozę iki vienos 40 mg tabletės per parą.

#### **Kaip vartoti šį vaistą?**

- TAGRISSO vartojamas per burną. Tabletę nurykite nepažeistą, užgerdami vandeniu. Jos negalima traiškyti, laužyti ar kramtyti.
- Gerkite TAGRISSO kasdien tuo pačiu laiku.
- Šį vaistą galima vartoti valgant arba nevalgus.

Jeigu Jums sunku nuryti tabletę, galite sumaišyti ją su vandeniu:

- įdėkite tabletę į stiklinę;
- įpilkite 50 ml negazuoto (neputojančio) vandens (kiti skysčiai netinka);
- maišykite vandenį, kol tabletė suirs į labai mažas daleles (pilnai ji neištirps);
- nedelsdami išgerkite gautą skystį;
- kad tikrai išgertumėte visą vaistą, kruopščiai praskalaukite stiklinę dar 50 ml vandens ir jį išgerkite.

### **Ką daryti pavartojus per didelę TAGRISSO dozę?**

Išgėrę per didelę dozę, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę.

### **Pamiršus pavartoti TAGRISSO**

Užmirštą dozę išgerkite iš karto prisiminę. Vis dėlto jeigu iki kitos dozės liko mažiau kaip 12 val., tai užmirštą dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku.

### **Nustojus vartoti TAGRISSO**

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Svarbu šį vaistą vartoti kiekvieną dieną, gydytojo nurodytą laiką.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Sunkus šalutinis poveikis**

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte šį sunkų šalutinį poveikį (taip pat 2 skyrių):

- staiga pasunkėjusį kvėpavimą kartu su kosuliu arba karščiavimu – tai gali rodyti plaučių uždegimą (jis dar vadinamas intersticine plaučių liga). Dauguma atvejų šį sutrikimą galima išgydyti, bet kai kuriais jis buvo mirtinas. Pasireiškus šiam šalutiniam poveikiui, gydytojas gali patarti nutraukti TAGRISSO vartojimą. Šis šalutinis poveikis yra dažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių);
- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (jis gali pasireikšti rausvomis apvaliomis liemens odos dėmėmis, turinčiomis tamsesnį centrą su šašu, blyškesnį iškilą rožinės spalvos žiedą aplinkui ir išorinį ryškesnį raudoną žiedą, kurių viduryje dažnai būna pūslių, odos lupimusi, opelėmis burnos ertmėje, gerklėje, nosyje, lytiniuose organuose ir akyse). Prieš tai gali būti karščiavimas ir panašių į gripo simptomų. Šis šalutinis poveikis yra retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių);
- širdies elektrinio aktyvumo pokyčių (QTc pailgėjimas), kuriems būdingi dažni ar nereguliarūs širdies susitraukimai, svaigulys, apsvaigimas, krūtinės diskomfortas, dusulys ir alpulys. Šis šalutinis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių);
- akių ašarojimą, jautrumą šviesai, akių skausmą, paraudimą arba pakitusį regėjimą. Šis šalutinis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių).
- kraujo sutrikimą, vadinamą aplazine anemija, dėl kurio kaulų čiulpai nustoja gaminti naujas kraujo ląsteles – jį gali rodyti nuolatinis karščiavimas, dažniau susidaranti kraujosruvos ar dažnesni kraujavimai, padidėjęs nuovargis ir susilpnėjęs organizmo gebėjimas kovoti su infekcijomis. Šis šalutinis poveikis yra retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų).

- liga, dėl kurios susitraukdama širdis išpumpuoja per mažai kraujo – dėl jos gali pasireikšti dusulys, nuovargis ir patinti kulkšnys (šie sutrikimai leidžia įtarti širdies nepakankamumą ar sumažėjusią kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją).

Jeigu pastebėtumėte aukščiau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

### **Kitas šalutinis poveikis**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas (gali prasidėti ir tęstis gydymo metu). Jeigu viduriavimas nepraeitų arba pasidarytų stiprus, kreipkitės į gydytoją;
- odos ir nagų sutrikimai – galimi jų požymiai yra skausmas, niežulys, sausa oda, išbėrimas ir paraudimas aplink rankų pirštų nagus, ypač saulės veikiamose vietose. Nuo šių sutrikimų gali padėti reguliariai naudojamos odos ir nagų drėkinimo priemonės. Jeigu odos arba nagų sutrikimai pasunkėtų, apie tai pasakykite gydytojui;
- stomatitas (burnos ertmės gleivinės uždegimas) arba opelės burnos ertmėje;
- apetito stoka;
- baltųjų kraujo kūnelių (leukocitų, limfocitų arba neutrofilų) kiekio sumažėjimas;
- trombocitų (kraujo plokštelių) kiekio sumažėjimas.

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujavimas iš nosies (epistaksis);
- plikimas (alopecija);
- dilgėlinė – niežtinčios, iškilos odos dėmės bet kuriose odos vietose (jos gali būti rožinės arba raudonos, apvalios) (jeigu pastebėtumėte šį šalutinį poveikį, praneškite gydytojui);
- plaštakų ir pėdų sindromas, kuris gali pasireikšti paraudimu, patinimu, dilgčiojimu ar deginimo pojūčiu ir su delnų ir (ar) padų odos trūkinėjimu;
- padidėjęs medžiagos, vadinamos kreatininu, kiekis kraujyje (kreatininas susidaro organizme, jį šalina inkstai);
- pakitęs kreatino fosfokinazės kiekis kraujyje (kreatino fosfokinazė yra fermentas, kuris patenka į kraują pažeidus raumenis).

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- apvalūs odos pažeidimai, turintys tamsesnę centrą su šašu, blyškesnę iškilą rožinės spalvos žiedą aplinkui ir išorinį ryškesnę raudoną žiedą (jie gali rodyti daugiaformę eritemą);
- odos kraujagyslių uždegimas. Dėl to oda gali atrodyti tarsi su kraujosruvomis ar paraudusi (paspaudus spalva neišnyksta).

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- raumenų uždegimas, dėl kurio gali atsirasti raumenų skausmas ar silpnumas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti TAGRISSO**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.



- Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Pastebėjus, kad pakuotė yra pažeista arba buvo atidaryta anksčiau, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### TAGRISO sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra osimertinibas (mesilato pavidalo). Kiekvienoje 40 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg osimertinibo. Kiekvienoje 80 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg osimertinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, natrio stearilfumaratas, polivinilo alkoholis, titano dioksidas, makrogolis 3350, talkas, geltonasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas, juodasis geležies oksidas (žr. 2 skyriuje „TAGRISO sudėtyje yra natrio“).

### TAGRISO išvaizda ir kiekis pakuotėje

TAGRISO 40 mg yra smėlio spalvos, plėvele dengtos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės, kurių viena pusė yra paženklinta „AZ“ ir „40“, o kita – lygi.

TAGRISO 80 mg yra smėlio spalvos, plėvele dengtos, ovalios, abipus išgaubtos tabletės, kurių viena pusė yra paženklinta „AZ“ ir „80“, o kita – lygi.

TAGRISO tiekiamas lizdinėse plokštelėse po 30 x 1 plėvele dengtų tablečių. Dėžutėje yra 3 lizdinės plokštelės po 10 tablečių.

TAGRISO tiekiamas lizdinėse plokštelėse po 28 x 1 plėvele dengtas tabletes. Dėžutėje yra 4 lizdinės plokštelės po 7 tabletes.

### Registruotojas

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

### Gamintojas

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE 151 85 Södertälje  
Švedija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### 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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 80 90 34100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.