

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAGRISSO 40 mg filmdrasjerte tablett
TAGRISSO 80 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

TAGRISSO 40 mg tablett

Hver tablett inneholder 40 mg osimertinib (som mesilat).

TAGRISSO 80 mg tablett

Hver tablett inneholder 80 mg osimertinib (som mesilat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,3 mg natrium i hver 40 mg tablett og 0,6 mg natrium i hver 80 mg tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

TAGRISSO 40 mg tablett

Beige, 9 mm, rund, bikonveks tablett som er preget med "AZ" og "40" på én side og er glatt på den andre siden.

TAGRISSO 80 mg tablett

Beige, 7,25 x 14,5 mm, oval, bikonveks tablett som er preget med "AZ" og "80" på én side og er glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

TAGRISSO som monoterapi er indisert til:

- førstelinjebehandling hos voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR).
- behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med TAGRISSO bør initieres av lege som har erfaring med kreftbehandling.

Når bruk av TAGRISSO vurderes, bør EGFR-mutasjonsstatus i tumor- og plasmaprøver fastslås ved bruk av validerte testmetoder (se pkt. 4.4).

Dosering

Anbefalt dose er 80 mg osimertinib én gang daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Dersom en dose med TAGRISSO er glemt, skal dosen tas med mindre neste dose skal tas innen 12 timer.

TAGRISSO kan tas med eller uten mat til samme tid hver dag.

Dosejustering

Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og toleranse. Hvis en dosereduksjon er nødvendig, bør dosen reduseres til 40 mg én gang daglig.

Retningslinjer for dosereduksjon ved toksisitetsbivirkninger er listet opp i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer av TAGRISSO

Målorgan	Bivirkning^a	Dosejustering
<i>Lunge</i>	ILS/Pneumonitt	TAGRISSO seponeres (se pkt. 4.4)
<i>Hjerte</i>	QTc-intervall lengre enn 500 msek ved minst to separate EKG	Hold tilbake TAGRISSO inntil QTc-intervallet er mindre enn 481 msek eller bedring til baseline, hvis QTc-baseline var lengre eller lik 481 msek. Start deretter opp med en redusert dose (40 mg)
	Forlengelse av QTc-intervallet med tegn/symptomer på alvorlig arytmi	TAGRISSO seponeres permanent
<i>Andre</i>	Bivirkninger av grad 3 eller høyere	Hold tilbake TAGRISSO i opptil 3 uker
	Dersom bivirkninger av grad 3 eller høyere forbedres til grad 0-2 etter tilbakeholdelse av TAGRISSO i opptil 3 uker	TAGRISSO kan gjenopptas med samme dose (80 mg) eller med en lavere dose (40 mg)
	Bivirkninger av grad 3 eller høyere som ikke bedres til grad 0-2 etter tilbakeholdelse i opptil 3 uker	TAGRISSO seponeres permanent

^a Merk: Intensiteten til kliniske bivirkninger gradert iht. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versjon 4.0.

EKG: Elektrokardiogrammer; QTc: QT-intervall korrigert for hjertefrekvens

Spesielle populasjoner

Ingen dosejustering er nødvendig på bakgrunn av pasientens alder, kroppsvekt, kjønn, etnisitet eller røykestatus (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), basert på kliniske studier. Tilsvarende er ingen dosejustering anbefalt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin \leq øvre normalgrense (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller total bilirubin $>$ 1,0-1,5 x ULN og enhver ASAT) eller moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin mellom 1,5 til 3 ganger ULN og enhver ASAT), basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser. Sikkerhet og effekt av dette legemidlet er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Inntil ytterligere data er tilgjengelig, er bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke anbefalt (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på kliniske studier og populasjonsfarmakokinetiske analyser er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og effekt av dette legemidlet er ikke fastslått hos pasienter med terminal nyresvikt [kreatininclearance (CLcr) mindre enn 15 ml/min, beregnet ved Cockcroft og Gault-ligningen] eller som får dialysebehandling. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og med terminal nyresvikt (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av TAGRISSO hos barn eller ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oral bruk. Tablettene bør svelges hele med vann og bør ikke knuses, deles eller tygges.

Dersom pasienten ikke er i stand til å svelge tablettene, kan tablettene først løses opp i 50 ml vann uten kullsyre. Den skal slippes ned i vannet uten å knuses, røres til den er løst opp og væsken skal drikkes umiddelbart. Glasset bør fylles halvt opp igjen med vann for å sikre at det ikke ligger igjen rester, og deretter drikkes dette umiddelbart. Ingen andre væsker skal tilsettes.

Dersom administrering via neseseonde er nødvendig, benyttes samme fremgangsmåte som ovenfor, men bruk et volum på 15 ml ved første dispersjon og 15 ml for skylling av rester. Volumet på totalt 30 ml bør administreres via nasogastrisk sonde med tilstrekkelige skyllinger med vann i henhold til produsentens instruksjoner. Dispersjonen og restene skal administreres i løpet av 30 minutter etter at tablettene er tilsatt vannet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Johannesurt skal ikke brukes sammen med TAGRISSO (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vurdering av EGFR-mutasjonsstatus

Når det vurderes bruk av TAGRISSO som behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC, er det viktig at positiv EGFR-mutasjonsstatus fastslås. En validert test bør utføres ved å bruke enten tumor-DNA fra en vevsprøve eller sirkulerende tumor-DNA (ctDNA) fra en plasmaprøve.

Kun robuste, pålitelige og sensitive tester, som er vist anvendbare for å bestemme EGFR-mutasjonsstatus i DNA fra tumor (fra en vevsprøve eller plasmaprøve), skal brukes.

Positiv EGFR-mutasjonsstatus ved bruk av enten en vevs- eller plasmabasert test, indikerer at behandling med TAGRISSO er egnet. Hvis en plasmabasert ctDNA-test er benyttet og resultatet er negativt anbefales det imidlertid å følge opp med en vevstest der det er mulig, på grunn av potensialet for falske negative resultater ved bruk av en plasmabasert test.

Interstitiell lungesykdom (ILS)

Alvorlig, livstruende eller fatal interstitiell lungesykdom (ILS) eller ILS-lignende bivirkninger (f.eks. pneumonitt) er observert i kliniske studier med pasienter behandlet med TAGRISSO. De fleste tilfellene ble bedret eller forsvant med behandlingsavbrudd. Pasienter med ILS i anamnesen, legemiddelindusert ILS, strålingspneumonitt som krevde steroidbehandling, eller med tegn på klinisk aktiv ILS ble ikke inkludert i de kliniske studiene (se pkt. 4.8).

Interstitiell lungesykdom (ILS) eller ILS-lignende bivirkninger (f.eks. pneumonitt) ble rapportert hos 3,9 % og var fatale hos 0,4 % av de 1142 pasientene som fikk TAGRISSO i FLAURA- og AURA-

studiene. Forekomsten av ILS var på 10,4 % hos pasienter av japansk etnisitet, 1,8 % hos pasienter av asiatiske etnisitet og 2,8 % hos ikke-asiatiske pasienter (se pkt. 4.8).

Alle pasienter med akutt utbrudd og/eller uforklarlig forverring av lungesyntomer (dyspné, hoste, feber) bør vurderes nøye for å utelukke ILS. Behandlingen med dette legemidlet bør avbrytes i påvente av undersøkelse av disse symptomene. Dersom ILS blir påvist bør TAGRISSO seponeres og hensiktsmessig behandling igangsettes. Reintroduksjon av behandling med TAGRISSO skal kun vurderes etter nøye avveining av nytte og risiko for den individuelle pasienten.

Stevens-Johnson syndrom

Det har blitt rapportert om sjeldne tilfeller av Stevens-Johnson syndrom (SJS) i forbindelse med behandling med TAGRISSO. Før oppstart av behandling skal pasienter informeres om tegn og symptomer på SJS. Dersom det oppstår tegn og symptomer som kan tyde på SJS, skal behandling med TAGRISSO avbrytes midlertidig eller seponeres umiddelbart.

Forlengelse av QTc-intervall

Forlengelse av QTc-intervallet oppstår hos pasienter som behandles med TAGRISSO. Forlengelse av QTc-intervallet kan føre til en økt risiko for ventrikulær takyarytmi (f.eks. torsades de pointes) eller plutselig død. Ingen arytmier ble rapportert i FLAURA- eller AURA-studiene (se pkt. 4.8). Pasienter med klinisk viktige unormaliteter i hjerterytme og ledningsevne ved hvilende elektrokardiogram (EKG) (f.eks. QTc-intervall lengre enn 470 msek) ble ekskludert fra disse studiene (se pkt. 4.8).

Der det er mulig, bør bruk av osimertinib unngås hos pasienter med medfødt lang QT-syndrom. Jevnlig overvåking med elektrokardiogram (EKG) og elektrolytter bør vurderes hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, elektrolyttforstyrrelser eller hos de som tar legemidler som er kjent å forlenge QTc-intervallet. Behandlingen bør holdes tilbake hos pasienter som utvikler et QTc-intervall lengre enn 500 msek ved minst to separate EKG, inntil QTc-intervallet er mindre enn 481 msek eller bedring til baseline hvis QTc-intervallet var lengre eller lik 481 msek. Start deretter opp med TAGRISSO med en redusert dose som beskrevet i tabell 1. Osimertinib bør seponeres permanent hos pasienter som utvikler forlenget QTc-intervall i kombinasjon med følgende: torsades de pointes, polymorfisk ventrikulær takyarytmi, tegn/symptomer på alvorlig arytmier.

Endringer i hjertekontraktilitet

På tvers av kliniske studier, inntraff en nedgang av venstre ventrikkels ejectivesjonsfraksjon (LVEF) større enn eller lik 10 % og mindre enn 50 % hos 3,9 % (35/908) av pasientene behandlet med TAGRISSO, og som fikk bestemt LVEF ved baseline og ved minst én oppfølging. Hos pasienter med hjertelaterte risikofaktorer og hos de med tilstander som kan påvirke LVEF bør hjertemonitorering vurderes, inkludert måling av LVEF ved baseline og under behandling. Hos pasienter som utvikler relevante hjertetegn/-symptomer under behandling bør hjertemonitorering vurderes, inkludert måling av LVEF.

Keratitt

Keratitt ble rapportert hos 0,7 % (n = 8) av de 1142 pasientene som ble behandlet med TAGRISSO i FLAURA- og AURA-studiene. Pasienter som har tegn og symptomer som tyder på keratitt, slik som akutt eller forverret øyeinflammasjon, lakrimasjon, lyssensitivitet, tåkesyn, øyesmerter og/eller rødt øye, bør omgående henvises til oftalmolog (se pkt. 4.2 tabell 1).

Alder og kroppsvekt

Eldre pasienter (> 65 år) eller pasienter med lav kroppsvekt (< 50 kg) kan ha økt risiko for å utvikle bivirkninger av grad 3 eller høyere. Tett oppfølging av disse pasientene anbefales (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette legemidlet inneholder < 1 mmol natrium (23 mg) i hver 40 mg eller 80 mg tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetisk interaksjon

Sterke CYP3A4-induktorer kan redusere eksponeringen for osimertinib. Osimertinib kan øke eksponeringen for brystkreftresistensprotein (BCRP)- og P-glykoprotein (P-gp)-substrater.

Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjonen av osimertinib

In vitro-studier har vist at fase I-metaboliseringen av osimertinib i hovedsak skjer via CYP3A4 og CYP3A5. I en klinisk farmakokinetikkstudie hos pasienter, hadde samtidig administrering med 200 mg itraconazol to ganger daglig (en sterk CYP3A4-hemmer) ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen for osimertinib (området under kurven (AUC) økte med 24 % og C_{maks} ble redusert med 20 %). CYP3A4-hemmere påvirker derfor sannsynligvis ikke eksponeringen for osimertinib. Andre katalyserende enzymer er ikke identifisert.

Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjonen av osimertinib

I en klinisk farmakokinetikkstudie hos pasienter, ble steady-state AUC for osimertinib redusert med 78 % ved samtidig administrering med rifampicin (600 mg daglig i 21 dager). Eksponeringen for metabolitten AZ5104 ble også redusert; AUC med 82 % og C_{maks} med 78 %. Det er anbefalt å unngå samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer (f.eks. fenytoin, rifampicin og karbamazepin) sammen med TAGRISSO. Moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) kan også redusere eksponeringen for osimertinib og bør brukes med forsiktighet eller unngås hvis mulig. Det foreligger ikke tilgjengelige kliniske data for å kunne anbefale dosejustering av TAGRISSO. Samtidig bruk av johannesurt er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Effekt av magesyrereduserende virkestoffer på osimertinib

I en klinisk farmakokinetikkstudie viste samtidig administrering av omeprazol ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for osimertinib. Midler som modifierer gastrisk pH, kan brukes samtidig med TAGRISSO uten restriksjoner.

Virkestoffer som TAGRISSO kan endre plasmakonsentrasjonen av

Basert på *in vitro*-studier er osimertinib en kompetitiv hemmer av BCRP-transportører.

I en klinisk PK-studie økte AUC og C_{maks} for rosuvastatin med henholdsvis 35 % og 72 % ved samtidig administrering av TAGRISSO og rosuvastatin (sensitivt BCRP-substrat). Pasienter som samtidig bruker legemidler med BCRP-avhengig distribusjon og smal terapeutisk indeks, bør overvåkes nøye for tegn på endret toleranse av det andre legemidlet som et resultat av økt eksponering mens pasienten får TAGRISSO (se pkt. 5.2).

I en klinisk PK-studie ble AUC og C_{maks} for simvastatin redusert med henholdsvis 9 % og 23 % ved samtidig administrering av TAGRISSO og simvastatin (sensitivt CYP3A4-substrat). Disse endringene er små, og er sannsynligvis ikke klinisk relevante. Kliniske PK-interaksjoner med CYP3A4-substrater er ikke sannsynlig. En risiko for redusert eksponering for hormonelle prevensjonsmidler kan ikke utelukkes.

I en klinisk prenan X-reseptor (PXR)-interaksjonsstudie økte samtidig administrering av TAGRISSO og feksofenadin (P-gp-substrat) AUC og C_{maks} for feksofenadin med henholdsvis 56 % (90 % KI 35, 79) og 76 % (90 % KI 49, 108) etter en enkeltdose og med henholdsvis 27 % (90 % KI 11, 46) og 25 % (90 % KI 6, 48) ved steady-state. Pasienter som samtidig bruker legemidler med P-gp-avhengig distribusjon og med smal terapeutisk indeks (f.eks. digoksin, dabigatran, aliskiren) bør overvåkes nøye for tegn på endret toleranse som et resultat av økt eksponering for det samtidige legemidlet mens de får TAGRISSO (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide når de får TAGRISSO. Pasienter bør anbefales å bruke sikker prevensjon i følgende perioder etter at behandling med dette legemidlet er avsluttet:

Minst 2 måneder for kvinner og 4 måneder for menn. En risiko for redusert eksponering for hormonelle prevensjonsmidler kan ikke utelukkes.

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av osimertinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (embryoletalitet, redusert fostervekst og neonatal død, se pkt. 5.3). Basert på virkningsmekanismen og prekliniske data kan osimertinib føre til skade på fosteret når det gis til en gravid kvinne. TAGRISSO bør ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden hos kvinnen krever behandling med osimertinib.

Amming

Det er ukjent om osimertinib eller metabolitter skiller ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av osimertinib eller metabolitter i melk hos dyr. Osimertinib og metabolitter ble imidlertid påvist hos diende avkom, og det var skadelige effekter på vekst og overlevelse hos avkommet (se pkt. 5.3). En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med TAGRISSO.

Fertilitet

Det er ingen data på effekten av TAGRISSO på fertiliteten hos mennesker. Resultater fra dyrestudier har vist at osimertinib har effekt på reproduksjonsorganer hos hunner og hanner, og kan påvirke fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TAGRISSO har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Studier hos EGFR-mutasjonspositive NSCLC-pasienter

Dataene nedenfor gjenspeiler eksponering for TAGRISSO hos 1142 pasienter med EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Disse pasientene fikk TAGRISSO i doser på 80 mg daglig i to randomiserte fase 3-studier (FLAURA, kun førstelinje og AURA3, kun andrelinje) to enkeltarmede studier (AURAex og AURA2, andrelinje eller høyere) og en fase 1-studie (AURA1, førstelinje eller høyere) (se pkt. 5.1). De fleste bivirkningene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De vanligst rapporterte bivirkningene var diaré (49 %) og utslett (47 %). Bivirkninger av grad 3 og grad 4 på tvers av begge studiene var på henholdsvis 9,7 % og 0,9 %. Hos pasienter behandlet med TAGRISSO 80 mg én gang daglig, fikk 2,1 % av pasientene redusert dosen på grunn av bivirkninger. Hos 4,3 % av pasientene måtte behandlingen seponeres som følge av bivirkninger.

Pasienter som har hatt ILS, legemiddelindusert ILS, strålepneumonitt som krevde steroidbehandling eller tegn på klinisk aktiv ILS ble ekskludert fra kliniske studier. Pasienter med klinisk viktige avvik i hjerterytmen eller ledningsforstyrrelser målt ved hvile-elektrokardiogram (EKG) (f.eks. QTc-intervall lengre enn 470 ms) ble ekskludert fra disse studiene. Pasientene ble evaluert for LVEF ved screening og deretter hver 12. uke.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger har blitt angitt med frekvenskategoriene i tabell 2 der det er mulig basert på forekomsten av sammenlignbare bivirkningsrapporter i et samlet datasett av de 1142 EGFR-mutasjonspositive NSCLC-pasientene som fikk TAGRISSO i en dose på 80 mg daglig i FLAURA-, AURA3-, AURAex-, AURA2- og AURA1-studiene.

Bivirkninger er listet opp i henhold til organklasser i MedDRA. Innenfor hvert organklasser er bivirkningene rangert etter frekvens med de hyppigste reaksjonene først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den korresponderende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på CIOMS III-konvensjonen og

defineres som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger rapportert fra FLAURA- og AURA-studiene^a

MedDRA organklasser	MedDRA-term	CIOMS-beskrivelse/ samlet frekvens (alle CTCAE grader) ^b	Frekvens av CTCAE grad 3 eller høyere
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Interstitiell lungesykdom ^c	Vanlige (3,9 %) ^d	1,5 %
	Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige (49 %)
Øyesykdommer	Stomatitt	Svært vanlige (20 %)	1,2 %
	Keratitt ^e	Mindre vanlige (0,7 %)	0,1 %
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ^f	Svært vanlige (47 %)	0,9 %
	Tørr hud ^g	Svært vanlige (33 %)	0,1 %
	Paronyki ^h	Svært vanlige (31 %)	0,3 %
	Pruritus ⁱ	Svært vanlige (17 %)	0,1 %
	Erythema multiforme ^j	Mindre vanlige (0,35 %)	0
	Stevens-Johnson syndrom ^k	Sjeldne (0,02 %)	
Undersøkelser	Forlenget QTc- intervall ^l	Mindre vanlige (0,9 %)	
(Funn basert på testresultater som er presentert som endringer i CTCAE- grad)	Redusert antall blodplater ^m	Svært vanlige (54 %)	1,6 %
	Redusert antall leukocytter ^m	Svært vanlige (68 %)	1,5 %
	Redusert antall lymfocytter ^m	Svært vanlige (67 %)	7,2 %
	Redusert antall nøytrofile ^m	Svært vanlige (35 %)	4,1 %

^a Dataene er kumulative fra FLAURA og AURA (AURA3, AURAex, AURA2 og AURA1) studiene. Kun hendelser hos pasienter som fikk minst én dose TAGRISSO som randomisert behandling er oppsummert.

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

^c Omfatter tilfeller rapportert innenfor de sammensatte termene: Interstitiell lungesykdom, pneumonitt.

^d 5 hendelser av CTCAE grad 5 (fatale) ble rapportert.

^e Omfatter tilfeller rapportert innenfor de sammensatte termene: Keratitt, punktat keratitt, hornhinneerosjon, korneal epiteldefekt.

^f Omfatter tilfeller rapportert innenfor de sammensatte termene for bivirkninger med utslett: Utslett, generalisert utslett, erytematøst utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, pustulært utslett, kløende utslett, vesikulært utslett, follikulært utslett, erytem, follikulitt, akne, dermatitt, akneiform dermatitt, legemiddelutslett, huderrosjon.

^g Omfatter tilfeller rapportert innenfor de sammensatte termene: Tørr hud, sprukken hud, xerose, eksem, xeroderma.

^h Omfatter tilfeller rapportert innenfor de sammensatte termene: Neglerotsykdom, neglerotbetennelse, neglerotinfeksjon, misfargede negler, neglepigmentering, neglesykdom, negletoksitet, negledystrofi, negleinfeksjon, riller i neglene, neglesmerter, onykoklase, onykolyse, onykomadese, onykomalaci, paronyki.

ⁱ Omfatter tilfeller rapportert innenfor de sammensatte termene: Pruritus, generalisert pruritus, øyelokkpruritus.

^j Erythema multiforme ble rapportert hos 4 av 1142 pasienter i AURA og FLAURA studiene. Det er også rapportert om 7 tilfeller i en studie gjennomført etter markedsføring (n=3578).

^k Ett tilfelle ble rapportert i en studie etter markedsføring. Frekvensen har blitt anslått basert på studiene FLAURA og AURA og studien etter markedsføring (n = 4720).

^l Representerer forekomsten av pasienter som hadde en QTcF-forlengelse > 500 msek.

^m Representerer forekomsten av laboratoriefunn, ikke rapportert som bivirkninger.

Sikkerhetsfunnene i de enkeltarmede fase 2-studiene AURAex og AURA2 var generelt i overensstemmelse med de observert i TAGRISSO-armen i AURA3. Ingen ytterligere eller uventet toksisitet har blitt observert, og bivirkninger har vært tilsvarende i type, alvorlighet og frekvens.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Interstitiell lungesykdom (ILS)

I FLAURA- og AURA-studiene var forekomsten av ILS på 10,4 % hos pasienter av japansk etnisitet, 1,8 % hos pasienter med ikke-japansk asiatisk etnisitet og 2,8 % hos ikke-asiatiske pasienter. Median tid til utbrudd av ILS eller ILS-liknende bivirkninger var 85 dager (se pkt. 4.4).

Forlenget QTc-intervall

Hos de 1142 pasientene i FLAURA- og AURA-studiene som ble behandlet med TAGRISSO 80 mg, ble forlenget QTc-intervall på mer enn 500 msek sett hos 0,9 % av pasientene (n = 10). 3,6 % av pasientene (n = 41) hadde en forlenget QTc fra baseline på mer enn 60 msek. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse med TAGRISSO predikerte en konsentrasjonsavhengig økning i QTc-intervallforlengelse. Ingen QTc-relaterte arytmier ble rapportert i FLAURA- eller AURA-studiene (se pkt. 4.4 og 5.1).

Gastrointestinale bivirkninger

I FLAURA- og AURA-studiene ble diaré rapportert hos 49 % av pasientene. 39 % var hendelser av grad 1, 8,0 % grad 2 og 1,2 % grad 3; ingen hendelser av grad 4 eller 5 ble rapportert. Dosereduksjon var påkrevd hos 0,2 % av pasientene, og doseavbrudd hos 1,4 %. Én hendelse (0,1 %) førte til seponering. I FLAURA og AURA3 oppsto grad 2-hendelser etter henholdsvis median 19 dager og 22 dager, og median varighet var henholdsvis 19 dager og 6 dager.

Hematologiske hendelser

Tidlige reduksjoner i median laboratorietelling av leukocytter, lymfocytter, nøytrofiler og blodplater er observert hos pasienter behandlet med TAGRISSO. Dette stabiliserte seg over tid og forble deretter over nedre referanseverdi. Bivirkninger som leukopeni, lymfopeni, nøytropeni og trombocytopeni er rapportert, hvorav flertallet var av mild eller moderat alvorlighetsgrad og førte ikke til doseavbrudd.

Eldre

I FLAURA og AURA3 (n = 1142) var 43 % av pasientene 65 år og eldre, og 13 % var 75 år og eldre. Sammenlignet med yngre personer (< 65 år) hadde flere personer på ≥ 65 år rapporterte bivirkninger som førte til dosejusteringer av studielegemidlet (avbrudd eller reduksjoner) (13,4 % versus 7,6 %). Typen rapporterte bivirkninger var omtrent den samme uavhengig av alder. Eldre pasienter rapporterte oftere bivirkninger av grad 3 eller høyere sammenlignet med yngre pasienter (13,4 % versus 9,3 %). Ingen generelle forskjeller i effekt ble sett mellom disse personene og yngre personer. I analysen av AURA fase 2-studiene ble det observert et samsvarende mønster når det gjaldt resultater på sikkerhet og effekt.

Lav kroppsvekt

Pasienter med lav kroppsvekt (< 50 kg) som fikk TAGRISSO 80 mg rapporterte en høyere forekomst av bivirkninger av grad ≥ 3 (52 % vs. 35 %) og QTc-forlengelse (14 % vs. 4 %), sammenlignet med pasienter med høyere kroppsvekt (≥ 50 kg).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier med TAGRISSO ble et begrenset antall pasienter behandlet med daglige doser på opptil 240 mg uten dosebegrensende toksisitet. I disse studiene opplevde pasientene som ble behandlet med daglige doser TAGRISSO på 160 mg og 240 mg en økt frekvens og alvorlighetsgrad av enkelte typiske EGFR-TKI-induserte bivirkninger (i hovedsak diaré og hudutslett) sammenlignet med 80 mg dosering. Det er begrenset erfaring med utilsiktet overdosering hos mennesker. Alle tilfellene var enkelthendelser hos pasienter som hadde tatt en ekstra daglig dose med TAGRISSO ved en feiltakelse, uten kliniske konsekvenser.

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av TAGRISSO. Ved mistanke om overdose bør TAGRISSO seponeres og symptomatisk behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01X E35.

Virkningsmekanisme

Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI). Det er en irreversibel hemmer av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) med sensitiviserende mutasjoner (EGFR_m) og TKI-resistent T790M-mutasjon.

Farmakodynamiske effekter

In vitro-studier har vist at osimertinib har en kraftig påvirkning og EGFR-hemmende aktivitet på tvers av et utvalg av alle klinisk relevante EGFR-sensitiviserende mutasjoner og T790M-mutante cellelinjer av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (tilsynelatende IC₅₀s fra 6 nM til 54 nM mot fosfo-EGFR). Dette fører til hemming av cellevekst, samtidig som man ser en signifikant lavere aktivitet mot EGFR i villtype cellelinjer (tilsynelatende IC₅₀s fra 480 nM til 1,8 mikroM mot fosfo-EGFR). Oral administrasjon av osimertinib *in vivo* førte til krymping av tumor i lungetumormodeller av NSCLC ved både EGFR_m og T790M i xenograft og transgene mus.

Kardiologisk elektrofysiologi

Potensialet for forlenget QT-intervall med TAGRISSO ble vurdert hos 210 pasienter som fikk osimertinib 80 mg daglig i AURA2. EKG-serier ble innsamlet etter en enkeltdose og ved steady-state for å vurdere effekten av osimertinib på QTc-intervallet. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse estimerte et legemiddelrelatert forlenget QTc-intervall ved 80 mg på 14 msek med en øvre grense på 16 msek (90 % KI).

Klinisk effekt og sikkerhet

Tidligere ubehandlet lokalavansert EGFR-mutasjonspositiv eller metastatisk NSCLC - FLAURA

Effekt og sikkerhet ved bruk av TAGRISSO til behandling av pasienter med lokalavansert EGFR-mutasjonspositiv, uegnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling, eller metastatisk NSCLC, som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom, ble vist i en randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll (FLAURA). Én av de to vanlige EGFR-mutasjonene forbundet med EGFR TKI-sensitivitet (Ex19del eller L858R) måtte påvises i pasientens tumorvevsprøve, enten ved lokal eller sentral testing.

Pasientene ble randomisert 1:1 til å få enten TAGRISSO (n = 279, 80 mg én gang daglig oralt) eller EGFR TKI-komparator (n = 277, gefitinib 250 mg én gang daglig oralt eller erlotinib 150 mg én gang daglig oralt). Randomiseringen ble stratifisert etter EGFR-mutasjonstype (Ex19del eller L858R) og etnisitet (asiatisk eller ikke-asiatisk). Pasientene fikk studiebehandling inntil intoleranse mot behandlingen oppsto, eller utprøver avgjorde at pasienten ikke lenger opplevde klinisk nytte. Pasienter som fikk EGFR TKI-komparator kunne bytte til åpen TAGRISSO etter progresjon dersom

tumorprøver testet positivt for T790M-mutasjonen. Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) som vurdert av utprøver.

Demografi og sykdomskarakteristikker ved baseline av den samlede studiepopulasjonen var: median alder 64 år (26-93 år), ≥ 75 år (14 %), kvinner (63 %), hvite (36 %), asiatiske (62 %), aldri-røykere (64 %), WHO-funksjonsstatus på 0 eller 1 (100 %), metastatisk beinsykdom (36 %), ekstratorakale viscerale metastaser (35 %), CNS-metastaser (21 %, identifisert ved CNS-lesjon ved baseline, anamnese, og/eller tidligere kirurgi og/eller tidligere strålebehandling for CNS-metastaser).

TAGRISSE demonstrerte en klinisk betydningsfull og statistisk signifikant forbedring av PFS sammenlignet med EGFR TKI-komparator (median på henholdsvis 18,9 måneder og 10,2 måneder, HR = 0,46, 95 % KI: 0,37, 0,57; $p < 0,0001$). Effektresultater fra FLAURA etter utprøvervurdering er oppsummert i tabell 3, og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 1. Den endelige analysen for totaloverlevelse (OS, 58 % modenhet), viste en statistisk signifikant forbedring med HR 0,799 (95,05 % KI: 0,641, 0,997) og en klinisk betydningsfull lenger median overlevelse hos pasienter randomisert til TAGRISSE sammenlignet med EGFR TKI-komparator (tabell 3 og figur 2). En større andel pasienter behandlet med TAGRISSE var i live ved 12, 18, 24 og 36 måneder (henholdsvis 89 %, 81 %, 74 % og 54 %), sammenlignet med pasienter behandlet med EGFR TKI-komparator (henholdsvis 83%, 71 %, 59 % og 44 %). Analyser av endepunkter etter progresjon viste at fordelene i PFS var opprettholdt gjennom påfølgende behandlingslinjer.

Tabell 3: Effektresultater fra FLAURA etter utprøvervurdering

Effektparameter	TAGRISSE (n = 279)	EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib) (n = 277)
Progresjonsfri overlevelse		
Antall hendelser (62 % modenhet)	136 (49)	206 (74)
Median, måneder (95 % KI)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
HR (95 % KI); p-verdi	0,46 (0,37, 0,57); $p < 0,0001$	
Totaloverlevelse		
Antall dødsfall, (58 % modenhet)	155 (56)	166 (60)
Median OS, måneder (95 % KI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95,05 % KI); p-verdi	0,799 (0,641, 0,997); $p = 0,0462$ †	
Objektiv responsrate^{*1}		
Antall responser (n), responsrate (95 % KI)	223 80 % (75, 85)	210 76 % (70, 81)

Odds ratio (95 % KI); p-verdi	1,3 (0,9, 1,9); p = 0,2421	
Varighet av respons (DoR)*		
Median, måneder (95 % KI)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
Andre PFS etter oppstart av første påfølgende behandling (PFS2)		
Antall pasienter med andre progresjon (%)	73 (26)	106 (38)
Median PFS2, måneder (95 % KI)	NC (23,7, NC)	20,0 (18,0, NC)
HR (95 % KI); p-verdi	0,58 (0,44, 0,78); p = 0,0004	
Tid fra randomisering til første påfølgende behandling eller dødsfall (TFST)		
Antall pasienter som fikk første påfølgende behandling eller døde (%)	115 (41)	175 (63)
Median TFST, måneder (95 % KI)	23,5 (22,0, NC)	13,8 (12,3, 15,7)
HR (95 % KI); p-verdi	0,51 (0,40, 0,64); p < 0,0001	
Tid fra randomisering til andre påfølgende behandling eller dødsfall (TSST)		
Antall pasienter som fikk andre påfølgende behandling eller døde (%)	75 (27)	110 (40)
Median TSST, måneder (95 % KI)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
HR (95 % KI); p-verdi	0,60 (0,45, 0,80); p = 0,0005	

HR = hasardratio; KI = konfidensintervall; NC = kan ikke beregnes

PFS-, ORR-, DoR- og PFS2-resultater er basert på RECIST utprøvervurdering

Basert på ubekreftet respons

Median oppfølgingstid var 15 måneder for pasienter som fikk TAGRISSO og 9,7 måneder for pasienter som fikk EGFR TKI-komparator

Median oppfølgingstid på overlevelse var 35,8 måneder for pasienter som fikk TAGRISSO og 27,0 måneder for pasienter som fikk EGFR TKI-komparator.

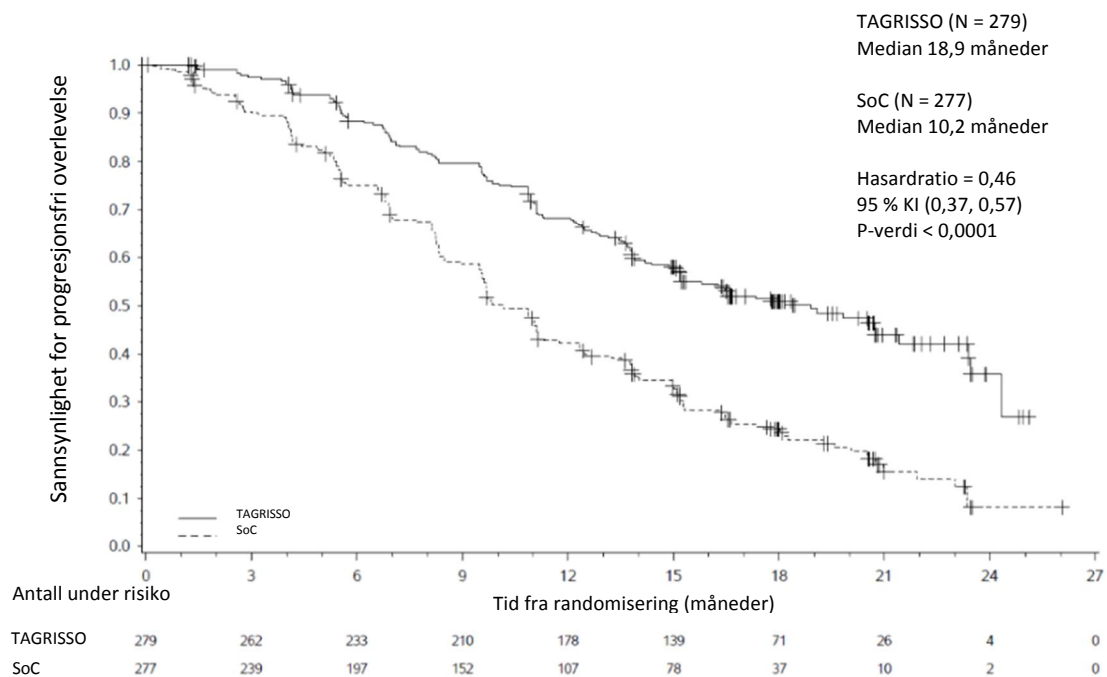
PFS-, ORR-, DoR-, PFS2-, TFST- og TSST-resultater er fra data med cut off 12. juni 2017. OS-resultater er fra data med cut off 25. juni 2019.

HR < 1 er til fordel for TAGRISSO, odds ratio > 1 er til fordel for TAGRISSO

† Justert for en interimanalyse (25 % modenhet) kreves det en p-verdi < 0,0495 for å oppnå statistisk signifikans

¹ ORR-resultater fra blindet, uavhengig sentral vurdering (BICR) var i overensstemmelse med de som ble rapportert via utprøvervurdering; BICR-vurdert ORR var 78 % (95 % KI: 73, 83) på TAGRISSO og 70 % (95 % KI: 65, 76) på EGFR TKI-komparator.

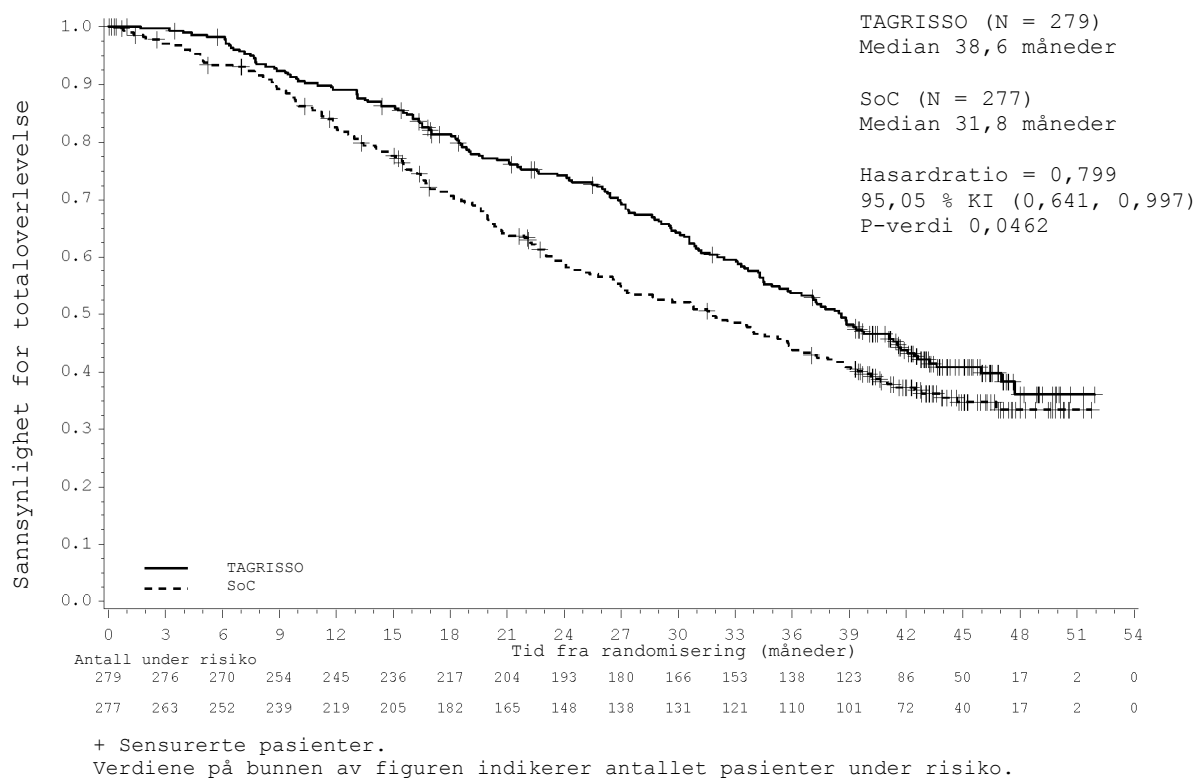
Figur 1. Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse vurdert av utprøver i FLAURA



+ Sensurerte pasienter.

Verdiene på bunnen av figuren indikerer antallet pasienter under risiko.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse i FLAURA



PFS-fordelen for TAGRISSO sammenlignet med EGFR TKI-komparator, var konsistent i alle forhåndsdefinerte undergrupper som ble analysert, inkludert etnisitet, alder, kjønn, røykehistorie, CNS-metastasestatus ved inklusjon og EGFR-mutasjonstype (ekson 19-delesjon eller L858R).

Effektdata ved CNS-metastaser i FLAURA-studien

Pasienter med CNS-metastaser som ikke krevde steroidbehandling og med stabil nevrologisk status i minst 2 uker etter fullført kurativ behandling og steroider, var kvalifiserte til å bli randomisert i FLAURA-studien. Av 556 pasienter hadde 200 pasienter tilgjengelige bilder fra hjerneskanning ved baseline. En BICR-vurdering av disse bildene resulterte i en undergruppe av 128/556 (23 %) pasienter med CNS-metastaser, disse dataene er oppsummert i tabell 4. CNS-effekt etter RECIST v1.1 i FLAURA viste en statistisk signifikant forbedring i CNS-PFS (HR = 0,48, 95 % KI 0,26, 0,86; p = 0,014).

Tabell 4. CNS-effekt i henhold til BICR hos pasienter med CNS-metastaser på en hjerneskanning ved baseline i FLAURA

Effektparameter	TAGRISSO n = 61	EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib) n = 67
CNS progresjonsfri overlevelse¹		
Antall hendelser (%)	18 (30)	30 (45)
Median, måneder (95 % KI)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)
HR (95 % KI); p-verdi	0,48 (0,26, 0,86); p = 0,014	
CNS progresjonsfri og i live ved 6 måneder (%) (95 % KI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
CNS progresjonsfri og i live ved 12 måneder (%) (95 % KI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

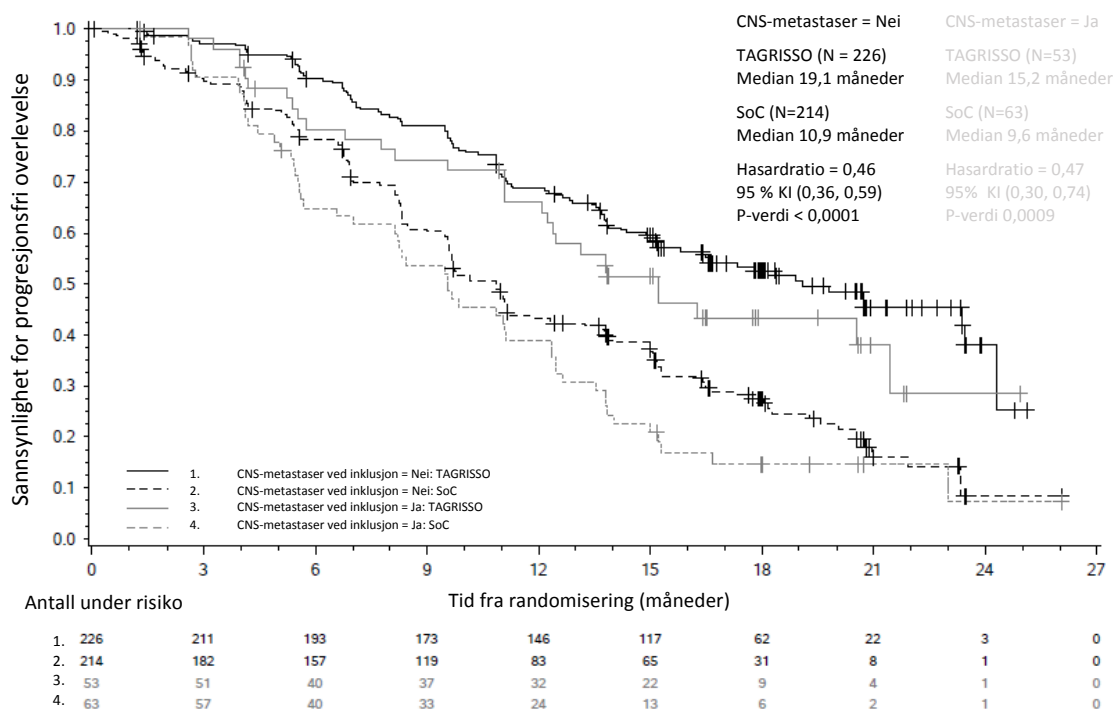
HR = hasardratio; KI = konfidensintervall; NC = kan ikke beregnes

HR < 1 er til fordel for TAGRISSO, odds ratio > 1 er til fordel for TAGRISSO

¹ CNS-PFS bestemt ved RECIST v1.1 ved CNS-BICR (målbare og ikke-målbare CNS-lesjoner ved baseline etter BICR) n = 61 for TAGRISSO og n = 41 for EGFR TKI-komparator, responsene er ubekreftede

En prespesifisert PFS-undergruppe basert på CNS-metastasesstatus (identifisert etter lokalisering av CNS-lesjoner ved baseline, anamnese, og/eller tidligere kirurgi og/eller tidligere strålebehandling av CNS-metastaser) ved studieinkludering ble utført i FLAURA og er vist i figur 3. Uavhengig av CNS-metastasesstatus ved studieinkludering, viste pasienter i TAGRISSO-armen en effektfordel sammenlignet med pasienter i EGFR TKI-komparator-armen. Det var også færre pasienter i TAGRISSO-armen med nye CNS-lesjoner, sammenlignet med de i EGFR TKI-komparator-armen (TAGRISSO, 11/279 [3,9 %] sammenlignet med EGFR TKI-komparator 34/277 [12,3 %]). I pasientundergruppen uten CNS-lesjoner ved baseline var det et lavere antall nye CNS-lesjoner i TAGRISSO-armen, sammenlignet med EGFR TKI-komparator-armen (henholdsvis 7/226 [3,1 %] vs. 15/214 [7,0 %]).

Figur 3. Utprøvervurdert samlet PFS etter CNS-metastasesstatus ved studieinkludering, Kaplan-Meier-plott (fullstendig analysesett) i FLAURA



+ Sensurerte pasienter.

Verdiene på bunnen av figuren indikerer antallet pasienter under risiko.

Pasientrapporterte data (PRO)

Pasientrapporterte symptomer og helse relatert livskvalitet (HRQL) ble samlet inn elektronisk med EORTC QLQ-C30 og dets lungekreftmodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 ble innledningsvis benyttet én gang i uken de første 6 ukene, deretter hver 3. uke før og etter progresjon. C30 ble vurdert hver 6. uke før og etter progresjon. Det ble ikke observert noen forskjeller ved baseline i pasientrapporterte symptomer, funksjon eller HRQL mellom TAGRISSO- og EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib)-armene. Innrapporteringsgraden de første 9 månedene var høy ($\geq 70\%$) og tilsvarende i begge grupper.

Analyse av hovedsymptomer på lungekreft

Innsamlede data fra baseline til den 9. måneden viste tilsvarende forbedring i TAGRISSO- og EGFR TKI-komparator-gruppene for fem prespesifiserte primære PRO-symptomer (hoste, dyspné, brystmerter, fatigue og tap av matlyst), med forbedring i hoste som nådde etablert klinisk relevant terskel. Frem til den 9. måneden var det ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i pasientrapporterte symptomer mellom TAGRISSO- og EGFR TKI-komparator-gruppene (vurdert med forskjell på ≥ 10 poeng).

Analyse av HRQL og forbedring av fysisk funksjon

Begge gruppene rapporterte tilsvarende forbedringer innen de fleste funksjonsområder og allmenn helsetilstand/HRQL, hvilket indikerer at pasientenes generelle helsetilstand forbedret seg. Frem til den 9. måneden var det ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i funksjon og HRQL mellom TAGRISSO- og EGFR TKI-komparator-gruppene.

Tidligere behandlede T790M-positive NSCLC-pasienter - AURA3

Effekt og sikkerhet av TAGRISSO til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk T790M-NSCLC med progresjon på eller etter EGFR-TKI-behandling ble demonstrert i en randomisert, åpen fase 3-studie med aktiv kontroll (AURA3). Alle pasientene måtte ha EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC, identifisert med cobas EGFR-mutasjonstest utført ved et sentralt laboratorium før randomisering. T790M-mutasjonsstatusen ble også vurdert ved å bruke ctDNA ekstrahert fra en plasmaprøve tatt under screening. Det primære effektmålet var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver. Ytterligere effektmål inkluderte ORR, DoR og totaloverlevelse (OS) vurdert av utprøver.

Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 (TAGRISSO:platinabasert kjemoterapidublett) til å få TAGRISSO (n = 279) eller platinabasert kjemoterapidublett (n = 140). Randomiseringen ble stratifisert etter etnisitet (asiatisk og ikke-asiatisk). Pasientene i TAGRISSO-armen fikk TAGRISSO 80 mg peroralt én gang daglig inntil intoleranse overfor behandlingen eller til utprøveren vurderte at pasienten ikke lenger opplevde klinisk nytte. Kjemoterapi besto av pemetreksed 500 mg/m² med karboplatin AUC5 eller pemetreksed 500 mg/m² med cisplatin 75 mg/m² på dag 1 av hver 21-dagers syklus i opptil 6 sykluser. Pasienter uten sykdomsprogresjon etter fire sykluser med platinabasert kjemoterapi kan få vedlikeholdsbehandling med pemetreksed (pemetreksed 500 mg/m² på dag 1 av hver 21-dagers syklus). Deltagere i kjemoterapiarmen som hadde objektiv radiologisk progresjon (vurdert av utprøver og bekreftet av uavhengig sentral bildevurdering) fikk muligheten til å begynne på behandling med TAGRISSO.

Demografi og sykdomskarakteristikker ved baseline av hele studiepopulasjonen var: median alder 62 år, ≥ 75 år (15 %), kvinner (64 %), hvite (32 %), asiatiske (65 %), aldri-røykere (68 %), WHO-funksjonsstatus på 0 eller 1 (100 %). Femtifire prosent (54 %) av pasientene hadde ekstratorakale viscerale metastaser, inkludert 34 % med CNS-metastaser (identifisert ved CNS-lesjon ved baseline, anamnese og/eller tidligere kirurgi og/eller tidligere strålebehandling for CNS-metastaser) og 23 % med levermetastaser. Førtito prosent (42 %) av pasientene hadde metastatisk beinsykdom.

AURA3 viste en statistisk signifikant bedring av PFS hos pasienter behandlet med TAGRISSO sammenlignet med kjemoterapi. Effektrresultater fra AURA3 etter utprøvervurdering er oppsummert i tabell 5, og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 4. Ingen statistisk signifikant forskjell ble observert mellom behandlingsarmene ved den endelige OS-analysen.

Tabell 5. Effektresultater fra AURA3 etter utprøvervurdering

Effektparameter	TAGRISSO (n = 279)	Kjemoterapi (pemetreksed/cisplatin eller pemetreksed/karboplatin) (n = 140)
Progresjonsfri overlevelse		
Antall hendelser (% modenhet)	140 (50)	110 (79)
Median, måneder (95 % KI)	10,1 (8,3, 12,3)	4,4 (4,2, 5,6)
HR (95 % KI); p-verdi	0,30 (0,23, 0,41); p < 0,001	
Totaloverlevelse (OS)¹		
Antall dødsfall (% modenhet)	188 (67,4)	93 (66,4)
Median OS, måneder (95 % KI)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
HR (95,56 % KI); p-verdi	0,87 (0,67, 1,13); p = 0,277	
Objektiv responsrate²		
Antall responser, responsrate (95 % KI)	197 71 % (65, 76)	44 31 % (24, 40)
Odds ratio (95 % KI); p-verdi	5,4 (3,5, 8,5); p < 0,001	
Varighet av respons (DoR)²		
Median, måneder (95 % KI)	9,7 (8,3, 11,6)	4,1 (3,0, 5,6)

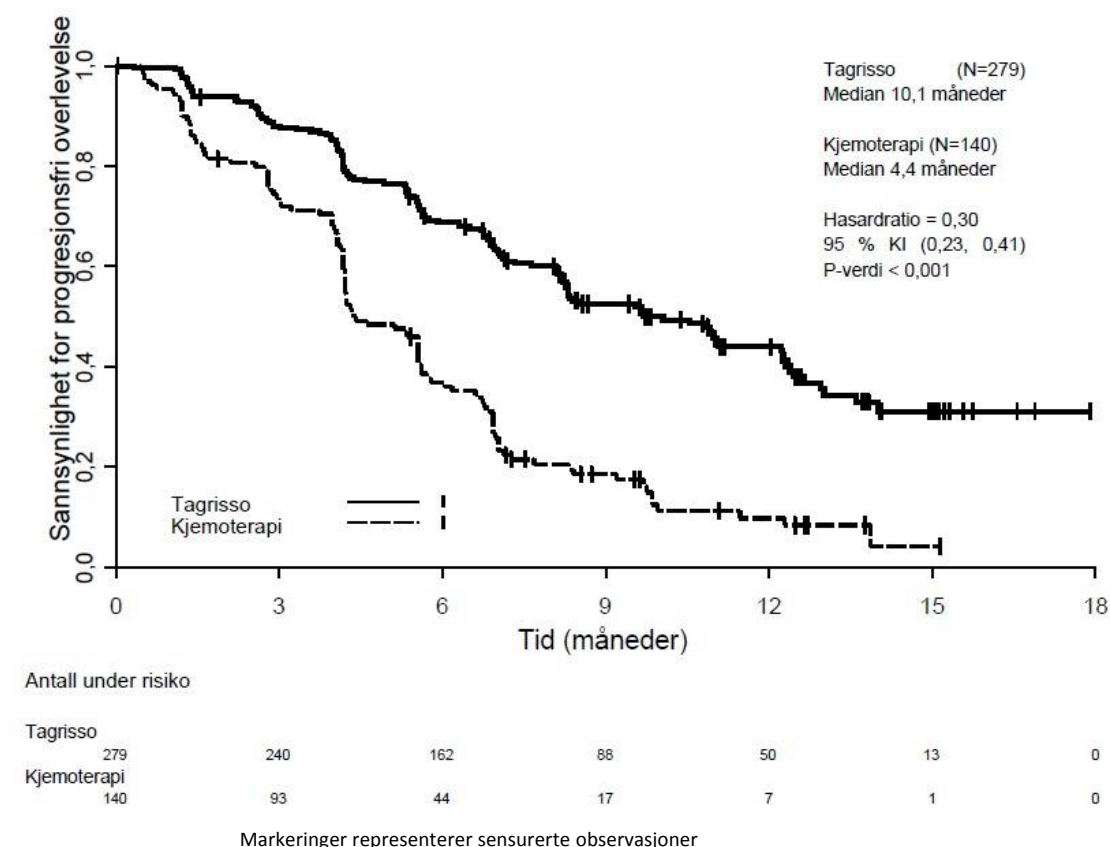
HR = Hasardratio; KI = konfidensintervall; NC = kan ikke beregnes, OS = totaloverlevelse

Alle effektresultater er basert på RECIST utprøvervurdering

¹Den endelige OS-analysen ble utført ved 67 % modenhet. KI for HR har blitt justert for tidligere interimanalyser. OS-analysen ble ikke justert for de potensielt konfunderende effektene av crossover (99 [71 %] pasienter i kjemoterapiarmen fikk påfølgende behandling med osimertinib).

²Utprøvervurdert ORR- og DoR-resultater var i overensstemmelse med de som ble rapportert via Blinded Independent Central Review (BICR); BICR-vurdert ORR var 64,9 % [95 % KI: 59,0, 70,5] på osimertinib og 34,3 % [95 % KI: 26,5, 42,8] på kjemoterapi; BICR-vurdert DoR var 11,2 måneder (95 % KI: 8,3, NC) på osimertinib og 3,1 måneder (95 % KI: 2,9, 4,3) på kjemoterapi.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse vurdert av utprøver i AURA3



En sensitivitetsanalyse av PFS ble utført av en Blinded Independent Central Review (BICR), som viste median PFS på 11,0 måneder med TAGRISSO sammenlignet med 4,2 måneder med kjemoterapi. Denne analysen viste en behandlingseffekt som var i overensstemmelse (HR 0,28; 95 % KI: 0,20, 0,38) med den som ble observert etter utprøvervurdering.

Klinisk betydningsfulle bedringer av PFS med HR mindre enn 0,50 til fordel for pasienter som fikk TAGRISSO sammenlignet med de som fikk kjemoterapi ble konsekvent observert hos alle de predefinerte undergruppene som ble analysert, inkludert etnisitet, alder, kjønn, røykehistorie og EGFR-mutasjon (ekson 19-delesjon og L858R).

Effektdata ved CNS-metastaser i AURA3-studien

Pasienter med asymptomatiske stabile hjernemetastaser som ikke krevde steroider minst 4 uker før oppstart av studiebehandling var kvalifiserte til å bli randomisert i studien. BIRC-vurdert CNS-effekt etter RECIST v1.1 i undergruppen på 116/419 (28 %) pasienter som ble identifisert å ha CNS-metastaser på en hjerneskanning ved baseline er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. CNS-effekt i henhold til BICR hos pasienter med CNS-metastaser på en hjerneskanning ved baseline i AURA3

Effektparameter	TAGRISSO	Kjemoterapi (pemetreksed/cisplatin eller pemetreksed/karboplatin)
CNS objektiv responsrate¹		
CNS responsrate % (n/N)	70 % (21/30)	31 % (5/16)

Effektparameter	TAGRISO	Kjemoterapi (pemetreksed/cisplatin eller pemetreksed/karboplatin)
(95 % KI)	(51, 85)	(11 %, 59 %)
Odds ratio (95 % KI); p-verdi	5,1 (1,4, 21); p = 0,015	
CNS varighet av respons²		
Median, måneder (95 % KI)	8,9 (4,3, NC)	5,7 (NC, NC)
CNS sykdomskontrollrate		
CNS sykdomskontrollrate	87 % (65/75) (77, 93)	68 % (28/41) (52, 82)
Odds ratio (95 % KI); p-verdi	3 (1,2, 7,9); p = 0,021	
CNS progresjonsfri overlevelse³		
	n = 75	n = 41
Antall hendelser (% modenhet)	19 (25)	16 (39)
Median, måneder (95 % KI)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2, 9,7)
HR (95 % KI); p-verdi	0,32 (0,15, 0,69); p = 0,004	

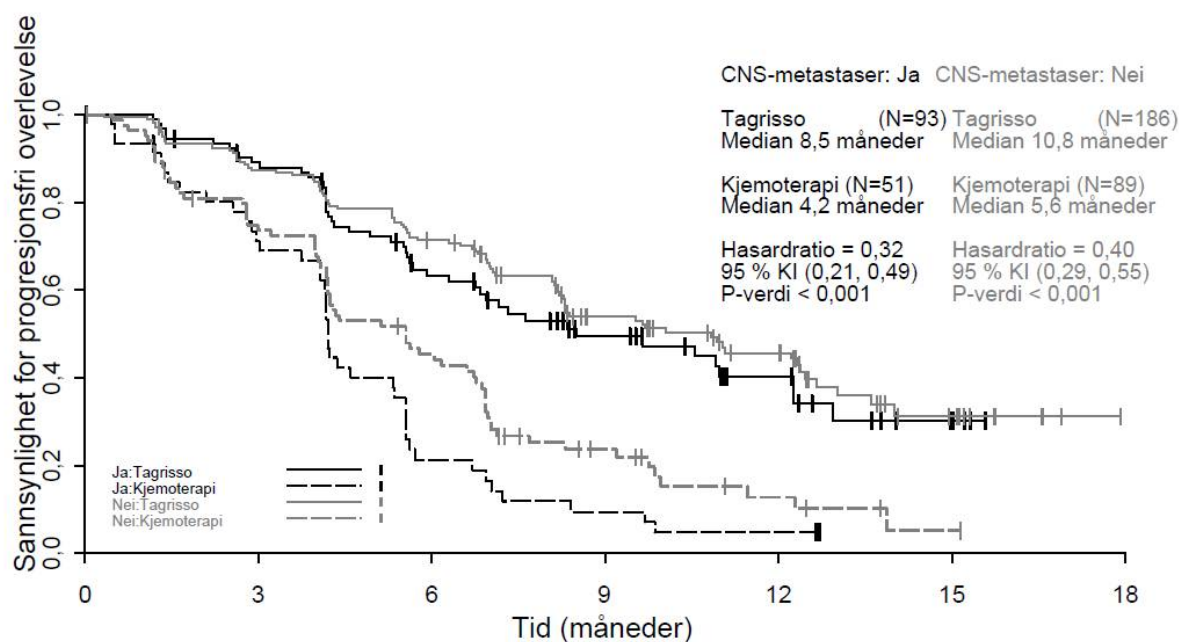
¹ CNS objektiv responsrate og varighet av respons bestemt ved RECIST v1.1 ved CNS BICR i populasjonen som kunne evalueres for respons (målbare CNS-lesjoner ved baseline etter BICR) n = 30 for TAGRISSO og n = 16 for kjemoterapi

² Basert kun på pasienter med respons. DoR definert som tiden fra dato for første dokumenterte respons (komplett respons eller delvis respons) til progresjon eller død; DCR definert som andel pasienter med respons (komplett respons eller delvis respons) eller stabil sykdom \geq 6 uker

³ CNS progresjonsfri overlevelse bestemt ved RECIST v1.1 ved CNS BICR i den fullstendige populasjonen for analysesettet (målbare og ikke-målbare CNS-lesjoner ved baseline etter BICR) n = 75 for TAGRISSO og n = 41 for kjemoterapi
HR < 1 er til fordel for TAGRISSO

En prespesifisert PFS-undergruppeanalyse basert på CNS-metastasestatus ved studieinkludering ble utført i AURA3 og er vist i figur 5.

Figur 5. Utprøvervurdert samlet PFS etter CNS-metastasesstatus ved studieinkludering, Kaplan-Meier-plott (fullstendig analysesett) i AURA3



AURA3 viste en statistisk signifikant bedring av PFS hos pasienter som fikk TAGRISSO sammenlignet med de som fikk kjemoterapi, uavhengig av CNS-metastasesstatus ved studieinkludering.

Pasientrapporterte utfall

Pasientrapporterte symptomer og helserelatert livskvalitet (HRQL) ble samlet inn elektronisk med EORTC QLQ-C30 og dets lungekreftmodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 ble innledningsvis administrert én gang i uken de første 6 ukene, deretter hver 3. uke før og etter progresjon. C30 ble vurdert hver 6. uke før og etter progresjon.

Analyse av hovedsymptomer på lungekreft

TAGRISSO forbedret pasientrapporterte lungekreftsymptomer sammenlignet med kjemoterapi ved å demonstrere en statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline versus kjemoterapi i løpet av den samlede tidsperioden fra randomisering opp til 6 måneder for 5 prespesifiserte primære PRO-symptomer (tap av appetitt, hoste, brystmerter, dyspné og fatigue) som vist i tabell 7.

Tabell 7. Sammensatt modell med repeterte målinger - Hovedsymptomer på lungekreft - gjennomsnittlig forandring fra baseline hos TAGRISSO-pasienter sammenlignet med kjemoterapi

Arm	Tap av appetitt		Hoste		Brystmerter		Dyspné		Fatigue	
	TAGRISSO (279)	Kjemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kjemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kjemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kjemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kjemoterapi (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Justert gj.snitt	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Estimert differanse (95 % KI)	-8,24 (-12,88, 3,60)		-5,53 (-8,89, -2,17)		-5,36 (-8,20, -2,53)		-7,09 (-9,86, -4,33)		-10,39 (-14,55, -6,23)	
p-verdi	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

Justert gjennomsnitt og estimerte differanser oppnådd fra en analyse med en sammensatt modell med repeterte målinger (MMRM - Mixed Model Repeated Measures). Modellen inkluderte pasient, behandling, visitt, interaksjon mellom behandling og visitt, symptomscore ved baseline og interaksjon mellom symptomscore ved baseline og visitt, og brukte en ustrukturert kovariansmatrise.

Analyse av HRQL og forbedring av fysisk funksjon

Pasienter på TAGRISSO hadde signifikant høyere sjans til å oppnå en klinisk betydningsfull forbedring på 10 poeng eller mer på global helsestatus og fysisk funksjon på EORTC-C30-spørreskjemaet sammenlignet med kjemoterapi i løpet av studieperioden: Odds ratio (OR) global helsestatus: 2,11, (95 % KI 1,24, 3,67, $p = 0,007$); OR fysisk funksjon 2,79 (95 % KI 1,50, 5,46, $p = 0,002$).

Tidligere behandlede T790M-positiv NSCLC-pasienter - AURAex og AURA2

To enkeltarmede, åpne kliniske studier; AURAex (fase 2 utvidet kohort, ($n = 201$)) og AURA2 ($n = 210$), ble gjennomført hos pasienter med EGFR T790M-mutasjonspositiv lungekreft som hadde utviklet seg under én eller flere tidligere systemiske behandlinger, inkludert en EGFR-TKI. Alle pasientene måtte ha EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC, identifisert med cobas EGFR-mutasjonstest utført ved et sentralt laboratorium før behandling. T790M-mutasjonsstatusen ble også vurdert retrospektivt ved å bruke ctDNA ekstrahert fra en plasmaprøve tatt under screening. Alle pasientene fikk TAGRISSO 80 mg én gang daglig. Det primære effektmålet i disse to studiene var ORR i henhold til RECIST v1.1, som vurdert ved Blinded Independent Central Review (BICR). Sekundære effektmål inkluderte varighet av respons (DoR) og progresjonsfri overlevelse (PFS).

Karakteristikk ved baseline av hele studiepopulasjonen (AURAex og AURA2) var som følger: median alder 63 år, 13 % av pasientene var ≥ 75 år, kvinner (68 %), hvite (36 %), asiatiske (60 %). Alle pasienter hadde fått minst én tidligere behandlingslinje. Trettien prosent (31 %) ($n = 129$) hadde fått én tidligere behandlingslinje (kun EGFR-TKI behandling), 69 % ($n = 282$) hadde fått 2 eller flere tidligere behandlinger. Syttito prosent (72 %) av pasientene hadde aldri røykt, 100 % av pasientene hadde en WHO (World Health Organization) funksjonsstatus på 0 eller 1. Femtini prosent (59 %) av pasientene hadde ekstratorakale viscerale metastaser, inkludert 39 % med CNS-metastaser (identifisert ved CNS-lesjon ved baseline, anamnese og/eller tidligere kirurgi og/eller tidligere strålebehandling for CNS-metastaser) og 29 % med levermetastaser. Førtisv prosent (47 %) av pasientene hadde metastatisk beinsykdom. Median varighet av oppfølging for PFS var 12,6 måneder.

Hos de 411 tidligere behandlede EGFR T790M-mutasjonspositive pasientene var total ORR 66 % (95 % KI: 61, 71), vurdert ved Blinded Independent Central Review (BICR). Hos pasienter med respons bekreftet ved BICR var median DoR 12,5 måneder (95 % KI: 11,1, NE). ORR vurdert ved BICR i AURAex var 62 % (95 % KI: 55, 68) og 70 % (95 % KI: 63, 77) i AURA2. Median PFS var 11,0 måneder 95 % KI (9,6, 12, 4).

Objektiv responsrate vurdert ved BICR på over 50 % ble sett i alle de predefinerte undergruppene som ble analysert, inkludert behandlingslinje, etnisitet, alder og region.

I populasjonen som kunne evalueres for respons hadde 85 % (223/262) dokumentert respons ved tidspunktet for den første skanningen (6 uker) og 94 % (247/262) hadde dokumentert respons ved tidspunktet for den andre skanningen (12 uker).

Effektdata ved CNS-metastaser i fase 2-studier (AURAex og AURA2)

En BICR-vurdering av CNS-effekt ved RECIST v1.1 ble utført på en undergruppe med 50 (av 411) pasienter som var identifisert å ha målbare CNS-metastaser ved en baseline hjerneskaning. Det ble observert CNS ORR på 54 % (27/50 pasienter; 95 % KI: 39,3, 68,2), hvorav 12 % av disse responsene var komplett respons.

Det er ikke utført kliniske studier hos pasienter med *de novo* EGFR T790-mutasjonspositiv NSCLC.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TAGRISSO i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved NSCLC (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametere for osimertinib er beskrevet hos friske personer og hos pasienter med NSCLC. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er tilsynelatende plasmaclearance for osimertinib på 14,3 l/time, distribusjonsvolumet på 918 l og terminal halveringstid på ca. 44 timer. AUC og C_{maks} økte proporsjonalt med dosen over doseringsområdet 20 til 240 mg. Administrasjon av osimertinib én gang daglig resulterer i ca. 3 ganger akkumulering opp til steady-state-eksponering, som oppnås etter 15 dagers dosering. Ved steady-state opprettholdes vanligvis sirkulerende plasmakonsentrasjoner innenfor en variasjon på 1,6 ganger over doseringsintervallet på 24 timer.

Absorpsjon

Etter oral administrering av TAGRISSO ble maksimal plasmakonsentrasjon av osimertinib oppnådd med en median (min-maks) t_{maks} på 6 (3-24) timer, med flere topper observert i løpet av de første 24 timene hos enkelte pasienter. Den absolutte biotilgjengeligheten til TAGRISSO er 70 % (90 % KI 67, 73). Basert på en klinisk farmakokinetikkstudie hos pasienter som fikk 80 mg, endrer ikke mat biotilgjengeligheten til osimertinib i klinisk relevant grad. (AUC øker med 6 % (90 % KI -5, 19) og C_{maks} reduseres med 7 % (90 % KI -19, 6)). Hos friske frivillige som ble gitt én 80 mg tablett og hvor gastrisk pH ble forhøyet ved dosering av omeprazol i 5 dager, ble ikke eksponeringen for osimertinib påvirket (AUC og C_{maks} økte med henholdsvis 7 % og 2 %) med 90 % KI ved eksponeringsratio innenfor grensen på 80-125 %.

Distribusjon

Populasjonsestimert gjennomsnittlig distribusjonsvolum av osimertinib ved steady-state (V_{ss}/F) er på 918 l og indikerer utstrakt vevsdistribusjon. Plasmaproteinbinding av osimertinib *in vitro* er 94,7 % (5,3 % fritt). Det er også vist at osimertinib bindes kovalent til plasmaproteiner og hepatocytter hos mennesker og rotter og til humant serumalbumin.

Biotransformasjon

In vitro-studier indikerer at osimertinib metaboliseres av CYP3A4 og CYP3A5. Alternative metabolske reaksjonsveier kan imidlertid ikke utelukkes fullstendig med nåværende tilgjengelige data. Basert på *in vitro*-studier er det senere identifisert to farmakologisk aktive metabolitter (AZ7550 og AZ5104) i plasma hos arter fra prekliniske studier og hos mennesker etter oral dosering med osimertinib. AZ7550 viste en lignende farmakologisk profil som TAGRISSO, mens AZ5104 viste større påvirkning på både mutant og villtype EGFR. Begge metabolitter viste seg sent i plasma etter administrering av TAGRISSO hos pasienter, med en median (min-maks) t_{maks} på henholdsvis 24 (4-72) og 24 (6-72) timer. I humant plasma utgjorde modersubstansen osimertinib 0,8 %, mens de 2 metabolittene bidro med 0,08 % og 0,07 % av den totale radioaktiviteten, med mesteparten av radioaktiviteten kovalent bundet til plasmaproteiner. Den geometriske gjennomsnittseksponeringen for både AZ5104 og AZ7550, basert på AUC, var på ca. 10 % hver for eksponering av osimertinib ved steady-state.

Hovedmetaboliseringen av osimertinib skjer via oksidasjon og dealkylering. Minst 12 komponenter ble observert i de samlede urin- og avføringsprøvene fra mennesker, hvorav minst 5 komponenter utgjorde > 1 % av dosen, hvorav uendret osimertinib, AZ5104 og AZ7550 utgjorde henholdsvis ca. 1,9, 6,6 og 2,7 % av dosen, mens et cysteinyl-addukt (M21) og en ukjent metabolitt (M25) utgjorde henholdsvis 1,5 % og 1,9 % av dosen.

Basert på *in vitro*-studier er osimertinib en kompetitiv hemmer av CYP3A4/5, men ikke av CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 2E1 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Basert på *in vitro*-studier er ikke osimertinib en hemmer av UGT1A1 og UGT2B7 ved klinisk relevante konsentrasjoner i lever. Intestinal hemming av UGT1A1 er mulig, men den kliniske effekten er ukjent.

Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose på 20 mg ble 67,8 % av dosen gjenfunnet i feces (1,2 % som modersubstans), mens 14,2 % av administrert dose (0,8 % som modersubstans) ble gjenfunnet i urinen etter 84 dager med prøveinnsamling. Uendret osimertinib utgjorde ca. 2 % av eliminasjonen med 0,8 % i urin og 1,2 % i feces.

Interaksjoner med transportproteiner

In vitro-studier har vist at osimertinib ikke er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3. Osimertinib hemmer ikke OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 og MATE2K *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekt av osimertinib på P-gp og BCRP

Basert på *in vitro*-studier er osimertinib et substrat for P-gp og BCRP, men det er lite sannsynlig at osimertinib kan føre til klinisk relevante legemiddelinteraksjoner med andre virkestoffer ved kliniske doser. Basert på *in vitro*-data er osimertinib en BCRP- og P-gp-hemmer (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse (n = 1367) ble det ikke vist klinisk signifikant sammenheng mellom predikert steady-state-eksponering (AUC_{ss}) og pasientalder (variasjon: 25 til 91 år), kjønn (65 % kvinner), etnisitet (inkludert hvite, asiatiske, japanske, kinesiske og ikke-asiatiske/ikke-hvite pasienter), behandlingslinje og røykestatus (n = 34 nåværende røykere, n = 419 tidligere røykere). En populasjonsfarmakokinetisk analyse antydte at kroppsvekt var en betydelig kovariat med en forventet endring på mindre enn 20 % i AUC_{ss} for osimertinib på tvers av en kroppsvektvariasjon på 88 kg til 43 kg (95 % til 5 % kvantilene), sammenlignet med AUC_{ss} for median kroppsvekt på 61 kg. Når ytterpunktene av kroppsvekt ble tatt med i betraktningen, fra < 43 kg til > 88 kg, varierte metabolittforholdet for AZ5104 fra 11,8 % til 9,6 %, mens for AZ7550 varierte den fra henholdsvis 12,8 % til 8,1 %. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble serum-albumin identifisert som en signifikant kovariat med en forventet endring på < 30 % i AUC_{ss} for osimertinib på tvers av en albuminvariasjon på henholdsvis 29 til 46 g/l (95 % til 5 % kvantilene), sammenlignet med AUC_{ss} for median albumin ved baseline på 39 g/l. Disse eksponeringsendringene på grunn av forskjeller i kroppsvekt eller albumin ved baseline er ikke vurdert som klinisk relevante.

Nedsatt leverfunksjon

Osimertinib elimineres i hovedsak via lever. Pasienter med ulike typer avanserte solide tumorer og med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, gjennomsnittlig score = 5,3, n = 7) eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B, gjennomsnittlig score = 8,2, n = 5) hadde ingen økning i eksponering sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (n = 10) etter en enkeltdose på 80 mg TAGRISSO i en klinisk studie. Geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) for osimertinib AUC og C_{maks} var 63,3 % (47,3, 84,5) og 51,4 % (36,6, 72,3) hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, og 68,4 % (49,6, 94,2) og 60,7 % (41,6, 88,6) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. AUC og C_{maks} for metabolitten AZ5104 var henholdsvis 66,5 % (43,4, 101,9) og 66,3 % (45,3, 96,9) hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og 50,9 % (31,7, 81,6) og 44,0 % (28,9, 67,1) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med eksponering hos pasienter med normal leverfunksjon. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse er det ingen sammenheng mellom markører for leverfunksjon (ALAT, ASAT, bilirubin) og osimertinib-eksponering. Serummarkøren for nedsatt leverfunksjon, albumin, viste en effekt på farmakokinetikken til osimertinib. Kliniske studier som ble utført ekskluderte pasienter med ASAT eller ALAT > 2,5 x øvre normalgrense (ULN), eller ved > 5,0 x ULN eller total bilirubin > 1,5 x ULN dersom underliggende malignitet. Basert på en farmakokinetisk analyse av 134 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og 1216 pasienter med normal leverfunksjon var osimertinib-eksponeringen tilsvarende. Det er ingen data tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I en klinisk studie viste pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} 15 til mindre enn 30 ml/min; n = 7) som ble sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (CL_{Cr} høyere enn eller lik 90 ml/min; n = 8) en økning i AUC på 1,85 ganger (90 % KI: 0,94, 3,64) og en økning i C_{maks} på 1,19 ganger (90 % KI: 0,69, 2,07) etter en oral enkeltdose på 80 mg TAGRISSO. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 593 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} 60 til mindre enn 90 ml/min), 254 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} 30 til mindre enn 60 ml/min), 5 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} 15 til mindre enn 30 ml/min) og 502 pasienter med normal nyrefunksjon (høyere enn eller lik 90 ml/min), ble det videre vist at

osimertinib-eksponeringen var tilsvarende. Pasienter med CL_{cr} mindre enn eller lik 10 ml/min ble ikke inkludert i de kliniske studiene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hovedfunnene i toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder omfattet atrofiske, inflammatoriske og/eller degenerative forandringer som påvirker epitel i hornhinnen (sammen med translucens og opasitet i hornhinnen hos hunder ved oftalmologisk undersøkelse), mage-tarmkanalen (inkludert tunge), hud og kjønnsorganer hos hanner og hunner, med sekundære endringer i milt. Dette oppstod ved plasmakonsentrasjoner som var under det som observeres hos pasienter på 80 mg terapeutisk dose. Funnene etter dosering i 1 måned, var i hovedsak reversible innen 1 måned etter opphør av dosering, med unntak av delvis forbedring av noen av endringene i hornhinnen.

Osimertinib penetrerte den intakte blod-hjernebarrieren hos cynomolgusaper (i.v. dosering), rotter og mus (oral administrering).

Ikke-kliniske data indikerer at osimertinib og dets metabolitt (AZ5104) hemmer h-ERG-kanalen, og en QTc-forlengende effekt kan ikke utelukkes.

Karsinogenese og mutagenese

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med osimertinib. Osimertinib forårsaket ikke genetisk skade i *in vitro*- og *in vivo*-tester.

Reproduksjonstoksicitet

Degenerative endringer ble funnet i testiklene hos rotter og hunder som ble eksponert for osimertinib i ≥ 1 måned, og hannrotter hadde redusert fertilitet etter eksponering for osimertinib i 3 måneder. Dette ble sett ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. Patologiske tilstander i testiklene som ble sett etter 1 måneds dosering, var reversible hos rotter. En konklusjon på hvorvidt disse lesjonene er reversible hos hunder, kan derimot ikke gis.

Basert på dyrestudier kan behandling med osimertinib påvirke kvinnelig fertilitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering ble det sett en økt forekomst av anoestrus, corpora lutea-degenerasjon i eggstokkene og epiteltynning i livmor og vagina hos rotter eksponert for osimertinib i ≥ 1 måned ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. Funn i eggstokkene etter én måneds dosering, var reversible. I en fertilitetsstudie med hunnrotter hadde administrering av osimertinib ved doser på 20 mg/kg/dag (omtrent tilsvarende anbefalt klinisk dose på 80 mg daglig) ingen effekt på østrogensyklus eller antall hunner som ble drektige, men forårsaket tidlig embryodød. Etter 1 måneds opphold med behandling var det tegn på at disse funnene var reversible.

I en modifisert embryoføtal utviklingsstudie hos rotter forårsaket osimertinib fosterdød når det ble administrert til drektige rotter før embryonal implantasjon. Disse effektene ble sett ved en maternelt tolerert dose på 20 mg/kg hvor eksponeringen var tilsvarende human eksponering ved anbefalt dose på 80 mg daglig (basert på total AUC). Eksponering ved doser på 20 mg/kg og høyere under organogenesen førte til redusert fostervekt, men det ble ikke sett negative effekter på eksterne eller visceral morfologi hos foster. Når osimertinib ble gitt til drektige hunnrotter gjennom hele drektighetsperioden og deretter gjennom tidlig diegiving, ble det påvist eksponering for osimertinib og dets metabolitter hos diende unger pluss en reduksjon i overlevelse og dårlig vekst hos ungene (i doser på 20 mg/kg og høyere).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol

MikrokrySTALLINSK cellulose

Lavsubstituert hydroksypropylcellulose
Natriumstearylfumarat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Sort jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Al/Al perforerte endose blisterpakninger. Esker med 30 x 1 tabletter (3 blistere).
Al/Al perforerte endose blisterpakninger. Esker med 28 x 1 tabletter (4 blistere).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmdrasjerte tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. februar 2016
Dato for siste fornyelse: 12. desember 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAGRISSE 40 mg filmdrasjerte tablett
osimertinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg osimertinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 filmdrasjerte tablett
28 x 1 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

TAGRISSO 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAGRISSE 80 mg filmdrasjerte tablett
osimertinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg osimertinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 filmdrasjerte tablett
28 x 1 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

TAGRISSE 80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

10 FILMDRASJERTE TABLETTER, BLISTRE (PERFORERTE)

7 FILMDRASJERTE TABLETTER, BLISTRE (PERFORERTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAGRISSO 40 mg tabletter
osimertinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

10 FILMDRASJERTE TABLETTER, BLISTRE (PERFORERTE)

7 FILMDRASJERTE TABLETTER, BLISTRE (PERFORERTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAGRISSO 80 mg tabletter
osimertinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TAGRISSO 40 mg filmdrasjerte tabletter TAGRISSO 80 mg filmdrasjerte tabletter osimertinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TAGRISSO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TAGRISSO
3. Hvordan du bruker TAGRISSO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TAGRISSO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TAGRISSO er og hva det brukes mot

TAGRISSO inneholder virkestoffet osimertinib, som tilhører en legemiddelgruppe kalt proteinkinasehemmere som brukes til behandling av kreft. TAGRISSO brukes til å behandle voksne pasienter med en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft. Hvis en prøve har vist at kreften har visse forandringer (mutasjoner) i et gen kalt EGFR (epidermal vekstfaktor-reseptor) og har spredd seg til den andre lungen eller andre organer, er det sannsynlig at sykdommen vil respondere på behandling med TAGRISSO. TAGRISSO kan forskrives:

- som det første legemidlet du får mot kreftsykdommen din eller
- i visse tilfeller hvis du tidligere er behandlet med andre proteinkinasehemmere mot kreftsykdommen din.

Hvordan TAGRISSO virker

TAGRISSO virker ved å blokkere EGFR og kan bidra til å bremse eller stoppe veksten av lungekreften. Den kan også bidra til å minske størrelsen på svulsten.

- dersom TAGRISSO er den første proteinkinasehemmeren du får, betyr det at svulsten din har en defekt i EGFR-genet, f.eks. «ekson 19-delesjon» eller «ekson 21-substitusjonsmutasjon».
- dersom kreften din har utviklet seg mens du ble behandlet med andre proteinkinasehemmere, betyr det at svulsten din inneholder en gendefekt kalt «T790M». Andre proteinkinasehemmere kan slutte å virke på grunn av denne defekten.

Hvis du har spørsmål om hvordan dette legemidlet virker eller hvorfor du har fått foreskrevet denne medisinen, må du snakke med legen din.

2. Hva du må vite før du bruker TAGRISSO

Bruk ikke TAGRISSO:

- dersom du er allergisk overfor osimertinib eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du bruker johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar TAGRISSO hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker TAGRISSO dersom:

- du har hatt betennelse i lungene (en sykdom som kalles 'interstitiell lungesykdom')
- du noen gang har hatt hjerteproblemer. Legen kan ønske å følge deg opp nøye.
- du tidligere har hatt øyeproblemer.

Dersom noe av dette over gjelder for deg (eller du ikke er sikker), rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet.

Snakk med lege umiddelbart når du tar dette legemidlet:

- dersom du plutselig får pustevansker sammen med hoste eller feber.
- dersom du har kraftig avskalling av huden.
Se 'Alvorlige bivirkninger' i avsnitt 4 for mer informasjon.

Barn og ungdom

TAGRISSO har ikke blitt undersøkt hos barn eller ungdom. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og TAGRISSO

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også naturlegemidler og reseptfrie legemidler. Dette skyldes at TAGRISSO kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. Andre legemidler kan også påvirke hvordan TAGRISSO virker.

Rådfør deg med lege før du tar TAGRISSO dersom du tar noen av følgende legemidler:

Disse legemidlene kan redusere hvor godt TAGRISSO virker:

- Fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital, som brukes mot kramper eller epileptiske anfall.
- Rifabutin eller rifampicin, som brukes mot tuberkulose (TB).
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel som brukes mot depresjon.

TAGRISSO kan påvirke hvor godt følgende legemidler virker og/eller øke bivirkninger av disse legemidlene:

- Rosuvastatin, som brukes for å senke kolesterolnivået
- Hormonelle prevensjonsmidler, tatt oralt (via munnen), som brukes for å hindre graviditet
- Bosentan, som brukes mot høyt blodtrykk i lungene
- Efavirenz og etravirin, som brukes til å behandle HIV-infeksjon/AIDS
- Modafinil, som brukes mot søvnforstyrrelser
- Dabigatran, som brukes for å forebygge blodpropp
- Digoksin, som brukes mot uregelmessig hjerterytme eller andre hjerteproblemer
- Aliskiren, som brukes mot høyt blodtrykk

Dersom du tar noen av legemidlene som er listet opp ovenfor, skal du rådføre deg med lege før du tar TAGRISSO. Legen din vil diskutere egnede behandlingsalternativer med deg.

Graviditet – informasjon for kvinner

- Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Informer legen din øyeblikkelig dersom du blir gravid i løpet av behandlingen. Legen vil, sammen med deg, bestemme om du skal fortsette å ta TAGRISSO.
- Du bør ikke bli gravid når du bruker dette legemidlet. Dersom du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon. Se 'Prevensjon – informasjon for kvinner og menn' nedenfor.
- Spør lege om råd dersom du planlegger å bli gravid etter at du har tatt den siste dosen med legemidlet. Dette er fordi noe av legemidlet kan være igjen i kroppen (se råd vedrørende prevensjon nedenfor).

Graviditet – informasjon til menn

- Du må informere legen din øyeblikkelig dersom din partner blir gravid når du bruker dette legemidlet.

Prevensjon – informasjon til kvinner og menn

Du må bruke sikker prevensjon under behandling.

- TAGRISSO kan påvirke hvor godt prevensjonsmidler som tas via munnen virker. Diskuter med lege hva som er de beste prevensjonsmetodene.
- TAGRISSO kan gå over i sæden. Det er derfor viktig at menn også bruker sikker prevensjon.

Du må også gjøre følgende etter å ha fullført behandling med TAGRISSO:

- **Kvinner** – fortsett med å bruke prevensjon i 2 måneder etterpå.
- **Menn** – fortsett med å bruke prevensjon i 4 måneder etterpå.

Amming

Du skal ikke amme når du bruker dette legemidlet, siden det ikke er kjent om det er en risiko for barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

TAGRISSO har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Informasjon om andre innholdsstoffer i dette legemidlet

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 40 mg eller 80 mg tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker TAGRISSO

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Den anbefalte dosen er én 80 mg tablett daglig.
- Hvis nødvendig kan legen redusere dosen til én 40 mg tablett daglig.

Hvordan du bruker

- TAGRISSO tas via munnen. Svelg tablettene hele sammen med vann. Ikke knus, del eller tygg tablettene.
- Ta TAGRISSO hver dag til samme tid.
- Du kan ta dette legemidlet med eller uten mat.

Hvis du har problemer med å svelge tablettene, kan du løse den delvis opp i vann:

- Legg tablettene i et glass vann.
- Tilstett 50 ml vann (1/2 dl) uten kullsyre. Ikke bruk andre væsker.

- Rør i vannet inntil tablettene har delt seg opp i veldig små biter. Tabletten vil ikke løse seg helt opp.
- Drikk væsken straks.
- For å være sikker på at alt legemiddel er tatt, skal du deretter skylle glasset grundig ved å ha i 50 ml vann på nytt og drikke det.

Dersom du tar for mye av TAGRISSO

Kontakt lege eller nærmeste sykehus med én gang dersom du tar mer enn vanlig dose TAGRISSO.

Dersom du har glemt å ta TAGRISSO

Dersom du har glemt en dose, skal du ta dosen så snart du husker det. Dersom det er mindre enn 12 timer til din neste dose, skal du hoppe over den glemte dosen. Ta den neste vanlige dosen til planlagt tid.

Dersom du avbryter behandling med TAGRISSO

Ikke slutt å ta dette legemidlet uten først å snakke med legen. Det er viktig å ta dette legemidlet hver dag så lenge legen forskriver det til deg.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart om du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Plutselige pustevansker sammen med hoste eller feber. Dette kan være et tegn på betennelse i lungene (en sykdom som kalles 'interstitiell lungesykdom'). De fleste tilfeller kan behandles, men noen tilfeller har vært dødelig. Dersom du får denne bivirkningen kan legen din ønske å stanse behandlingen med TAGRISSO. Denne bivirkningen er vanlig: den kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer.
- Dersom du får rennende øyne, blir sensitiv for lys, får øyesmerter, øyerødhet eller synsdringer. Denne bivirkningen er mindre vanlig: den kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer.
- Stevens-Johnson syndrom, som kan vises på kroppen som rødlige målskivelignende eller runde flekker på overkroppen, ofte med blemmer i midten, avskalling av huden, åpne sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne, og kan innledes med feber og influensalignende symptomer. Denne bivirkningen er sjelden: den kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer. Se også avsnitt 2.
- Målskivelignende utslett, hudforandringer med flere ringer rundt (som antyder Erythema multiforme). Denne bivirkningen er mindre vanlig: den kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer.

Informér legen din umiddelbart dersom du merker de alvorlige bivirkningene som er nevnt ovenfor.

Andre bivirkninger

Svært vanlig (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Diaré, som kan komme og gå under behandlingen. Fortell det til legen din dersom diaréen ikke går over eller blir alvorlig.
- Hud- og negleproblemer. Tegn kan omfatte smerte, kløe, tørr hud, utslett, rødhet rundt fingernegler. Dette er mer sannsynlig i områder som er utsatt for sol. Det kan hjelpe å bruke fuktighetskremer på hender og negler regelmessig. Fortell det til legen din dersom huden eller neglene blir verre.
- Betennelse i slimhinnen i munnen (stomatitt).
- Reduksjon i antall hvite blodceller (leukocytter, lymfocytter eller nøytrofiler).

- Reduksjon i antall blodplater i blodet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TAGRISSO

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterfolien og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Bruk ikke pakninger som er skadet eller viser tegn på forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TAGRISSO

- Virkestoffet er osimertinib (som mesilat). Hver 40 mg filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg osimertinib. Hver 80 mg filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg osimertinib.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, natriumstearylfumarat, polyvinylalkohol, titandioksid, makrogol 3350, talkum, gult jernoksid, rødt jernoksid, sort jernoksid (se avsnitt 2 «Informasjon om andre innholdsstoffer i dette legemidlet»).

Hvordan TAGRISSO ser ut og innholdet i pakningen

TAGRISSO 40 mg tablett er en beige, filmdrasjert, rund og bikonveks tablett som er preget med "AZ" og "40" på én side og er glatt på den andre siden.

TAGRISSO 80 mg tablett er en beige, filmdrasjert, oval og bikonveks tablett som er preget med "AZ" og "80" på én side og er glatt på den andre siden.

TAGRISSO kommer i blisterpakninger med 30 x 1 filmdrasjerte tabletter pakket i esker med 3 blistere med 10 tabletter hver.

TAGRISSO kommer i blisterpakninger med 28 x 1 filmdrasjerte tabletter pakket i esker med 4 blistere med 7 tabletter hver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.