

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

TAGRISO 40 mg filmom obalené tablety

TAGRISO 80 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tablety TAGRISO 40 mg

Každá 40 mg tableta obsahuje 40 mg osimertinibu (vo forme mezlátu).

Tablety TAGRISO 80 mg

Každá 80 mg tableta obsahuje 80 mg osimertinibu (vo forme mezlátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,3 mg sodíka v každej 40 mg tablete a 0,6 mg sodíka v každej 80 mg tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Tablety TAGRISO 40 mg

Béžová, 9 mm, okrúhla dvojjvypuklá tableta, na jednej strane s vyrazeným "AZ" a "40" a s druhou stranou hladkou.

Tablety TAGRISO 80 mg

Béžová, 7,25 x 14,5 mm, oválna dvojjvypuklá tableta, na jednej strane s vyrazeným "AZ" a "80" a s druhou stranou hladkou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TAGRISO je indikovaný ako monoterapia na:

- liečbu prvej línie u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami receptora epidermálneho rastového faktora (epidermal growth factor receptor, EGFR).
- liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR T790M.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu TAGRISOM má začať lekár so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Pri zvažovaní použitia TAGRISSA je potrebné určiť stav mutácie EGFR vo vzorkách nádoru alebo plazmy s použitím validovanej testovacej metódy (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 80 mg osimertinibu jedenkrát denne, až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Pri vynechaní dávky TAGRISSA sa má vynechaná dávka užiť iba ak do ďalšej dávky ostáva viac ako 12 hodín.

TAGRISSO sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla, každý deň v rovnakom čase.

Úpravy dávky

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášateľnosti môže byť potrebné prerušenie dávkovania a/alebo zníženie dávky. Ak je potrebné zníženie dávky, potom sa má dávka znížiť na 40 mg jedenkrát denne.

Odporúčania na zníženie dávky pri nežiaducich toxicitách sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčané úpravy dávky TAGRISSA

Cieľový orgán	Nežiaduca reakcia ^a	Úprava dávky
<i>Plúca</i>	ILD/Pneumonitída	Ukončíte podávanie TAGRISSA (pozri časť 4.4)
<i>Srdce</i>	Interval QTc viac ako 500 ms pri minimálne 2 separátnych EKG	Prerušte podávanie TAGRISSA, kým nie je QTc interval menej ako 481 ms, alebo do obnovenia východiskových hodnôt, ak je východisková hodnota QTc viac alebo sa rovná 481 ms, potom opätovne začnite liečbu so zníženou dávkou (40 mg)
	Predĺžený QTc interval s prejavmi/príznakmi závažnej arytmie	Podávanie TAGRISSA natrvalo ukončíte
<i>Iné</i>	Nežiaduca reakcia 3. alebo vyššieho stupňa	Podávanie TAGRISSA na 3 týždne prerušte
	Ak sa po 3-týždňovom prerušení podávania TAGRISSAlepší nežiaduca reakcia 3. alebo vyššieho stupňa na stupeň 0-2	TAGRISSO sa môže opätovne začať podávať v rovnakej dávke (80 mg) alebo nižšej (40 mg)
	Ak sa po 3-týždňovom prerušení podávania nežiaduca reakcia 3. alebo vyššieho stupňa nezlepší na stupeň 0-2	Podávanie TAGRISSA natrvalo ukončíte

^aPoznámka: Intenzita klinických nežiaducich udalostí je odstupňovaná podľa National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzia 4.0 (NCI-CTCAE).

EKG: Elektrokardiogram; QTc: interval QT korigovaný na srdcovú frekvenciu

Osobitné populácie

Nie je potrebná úprava dávkovania v súvislosti s vekom, telesnou hmotnosťou, pohlavím, etnickou príslušnosťou a fajčením (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe klinických štúdií u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) ani stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) nie je potrebná úprava dávky. Podobne na základe farmakokinetickej analýzy populácie u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín \leq horná hranica normálu (upper limit of normal, ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $>$ ULN, alebo celkový bilirubín $>$ 1,0 až 1,5 x ULN a akákoľvek

AST), alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín medzi 1,5 až 3 x ULN a akákoľvek AST) sa úprava dávky neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neboli stanovené. Použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa až do získania ďalších údajov neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe klinických štúdií a FK analýzy populácie nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek [klírens kreatinínu (ClCr) menej ako 15 ml/min, vypočítaný podľa Cockcroftovho a Gaultovho vzorca], alebo u pacientov na dialýze neboli doteraz stanovené. Pri liečbe pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a s terminálnym štádiom ochorenia obličiek je potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tento liek je na perorálne použitie. Tableta sa má prehltnúť vcelku a zapiť vodou, nemá sa drviť, deliť alebo žuvať.

Ak pacient nevie tabletu prehltnúť, tabletu je možné najprv rozpustiť v 50 ml neperlivej vody. Bez lámania sa má hodiť do vody, miešať kým sa nerozpustí a potom okamžite vypiť. Aby sa zabezpečilo že v pohári neostanú zvyšky lieku, pohár sa má do polovice naplniť ďalšou vodou a obsah ihneď vypiť. Nesmie sa pridávať žiadna iná tekutina.

Ak je potrebné na podávanie použiť nazogastrickú sondu, má sa postupovať rovnako, ako je uvedené vyššie s použitím objemu 15 ml na úvodné rozpustenie a 15 ml na vypláchnutie zvyškov lieku. Výsledných 30 ml roztoku sa má podať podľa pokynov výrobcu nazogastrickej sondy s primeraným množstvom preplachov. Disperzia a zvyšky sa majú podať do 30 minút od vhoďenia tablety do vody.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Lubovník bodkovaný by sa nemal používať spoločne s TAGRISSOM (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hodnotenie stavu mutácie EGFR

Pri zvažovaní použitia TAGRISSA na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC je dôležité u všetkých pacientov určiť pozitívny stav mutácie EGFR. Validovaný test sa má uskutočniť s použitím nádorovej DNA získanej zo vzorky tkaniva alebo cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) získanej zo vzorky plazmy.

Na určenie stavu mutácie EGFR v nádorovej DNA (zo vzorky tkaniva alebo plazmy) sa majú použiť len robustné, spoľahlivé a citlivé testy s preukázaným prínosom.

Positívny výsledok určenia stavu mutácie EGFR s použitím testovania tkanív alebo plazmy indikuje spôsobilosť na liečbu TAGRISSOM. Ak sa však testuje ctDNA získaná z plazmy a výsledok je negatívny odporúča sa, ak je to možné, následne otestovať aj tkanivo z dôvodu možných falošne negatívnych výsledkov pri testovaní plazmy.

Intersticiálna choroba pľúc (Interstitial Lung Disease, ILD)

U pacientov liečených TAGRISSOM v klinických štúdiách sa pozorovala ťažká život ohrozujúca alebo fatálna intersticiálna choroba pľúc (ILD) alebo nežiaduce reakcie podobné ILD. Vo väčšine prípadov sa po prerušení liečby zmiernili alebo ustúpili. Pacienti s ILD v anamnéze, liekmi navodenou

ILD, radiačnou pneumonitídou vyžadujúcou si liečbu steroidmi, alebo akýmkoľvek znakom klinicky aktívnej ILD boli z klinických štúdií vyradení (pozri časť 4.8).

Intersticiálna choroba pľúc (ILD) alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (napr. pneumonitída) sa hlásili u 3,9 % a boli fatálne u 0,4 % z 1 142 pacientov, ktorí dostávali TAGRISSO v štúdiách FLAURA a AURA. Výskyt ILD bol 10,4 % u pacientov japonského etnického pôvodu, 1,8 % u pacientov ázijského pôvodu a 2,8 % u pacientov iného ako ázijského pôvodu (pozri časť 4.8).

Na vylúčenie ILD sa má vykonať dôkladné zhodnotenie všetkých pacientov s akútnym nástupom a/alebo nevysvetliteľným zhoršením pľúcnych príznakov (dyspnoe, kašeľ, horúčka). Liečba týmto liekom sa má až do preskúmania týchto symptómov prerušiť. Ak sa diagnostikuje ILD, liečba TAGRISSOM sa musí ukončiť a podľa potreby sa má začať vhodná liečba. Opätovné nasadenie TAGRISSA sa má zvážiť až po dôkladnom posúdení prínosu a rizika liečby u každého pacienta.

Stevensov-Johnsonov syndróm

Zriedkavo boli hlásené prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) v súvislosti s liečbou TAGRISSOM. Pred začatím liečby je potrebné pacientov poučiť o prejavoch a symptómoch SJS. Ak sa objavia prejavy a symptómy naznačujúce SJS, TAGRISSO sa má prerušiť alebo okamžite vysadiť.

Predĺženie QTc intervalu

U pacientov liečených TAGRISSOM sa vyskytuje predĺženie QTc intervalu. Predĺženie QTc intervalu môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych tachyarytmií (napr. *torsade de pointes*) alebo k náhlemu úmrtiu. V štúdiách FLAURA alebo AURA sa nehlásili žiadne prípady arytmií (pozri časť 4.8). Pacienti s klinicky významnými abnormalitami srdcového rytmu a vedenia vzruchu, merané použitím elektrokardiogramu (EKG) v kludovom stave (napr. QTc interval viac ako 470 ms), boli z týchto štúdií vyradení (pozri časť 4.8).

Ak je to možné, vyhnite sa použitiu osimertinibu u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého intervalu QT. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, abnormalitami elektrolytov, alebo u tých, ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe že predlžujú QTc interval sa má zvážiť pravidelné sledovanie EKG a elektrolytov. Podávanie prerušte u pacientov, u ktorých sa predĺžil QTc interval na viac ako 500 ms na minimálne 2 separátnych EKG, kým nie je QTc interval menej ako 481 ms alebo do obnovenia východiskových hodnôt, ak východisková hodnota QTc je viac alebo sa rovná 481 ms, potom pokračujete v podávaní TAGRISSA v znížených dávkach tak, ako je uvedené v tabuľke 1. Podávanie osimertinibu natrvalo ukončíte u pacientov, u ktorých sa vyvinulo predĺženie QTc intervalu spolu s ktorýmkoľvek s nasledujúcich: *Torsades de pointes*, polymorfná ventrikulárna tachykardia, prejavy/príznyaky závažnej arytmie.

Zmeny v kontraktilite srdca

V rámci klinických skúšaní ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF) poklesla úmerne o 10 % alebo viac, pokles na menej ako 50 % sa vyskytol u 3,9 % (35/908) pacientov liečených TAGRISSOM, ktorí mali známu východiskovú hodnotu LVEF a aspoň jedno následné hodnotenie LVEF. U pacientov s kardiálnymi rizikovými faktormi a u tých so zdravotným stavom, ktorý môže ovplyvniť LVEF sa má zvážiť monitorovanie srdca, vrátane hodnotenia LVEF na začiatku a počas liečby. U pacientov, u ktorých sa rozvinuli relevantné kardiálne prejavy/príznyaky počas liečby sa má zvážiť monitorovanie srdca zahŕňajúce hodnotenie LVEF.

Keratitída

Keratitída sa hlásila u 0,7 % (n=8) z 1 142 pacientov liečených TAGRISSOM v štúdiách FLAURA a AURA. Pacienti s prejavmi a príznakmi pripomínajúcimi keratitídu, ako sú akútne alebo zhoršujúce sa: zápal oka, slzenie, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť oka a/alebo červené oči, majú byť ihneď vyšetrení oftalmológom (pozri časť 4.2, tabuľka 1).

Vek a telesná hmotnosť

U starších pacientov (> 65 rokov) alebo pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (< 50 kg) môže byť zvýšené riziko výskytu nežiaducich udalostí stupňa 3 alebo vyššieho. U týchto pacientov sa odporúča pozorné sledovanie (pozri časť 4.8).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej 40 mg alebo 80 mg tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Silné induktory CYP3A4 môžu znížiť expozíciu osimertinibu. Osimertinib môže zvýšiť expozíciu substrátov proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistant protein, BCRP) a P-glykoproteínu (P-gp).

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť koncentrácie osimertinibu v plazme

Štúdie *in vitro* preukázali, že metabolizmus osimertinibu fázy I je prednostne sprostredkovaný CYP3A4 a CYP3A5. V klinickej farmakokinetickej štúdií u pacientov súbežné podávanie s 200 mg itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A4) dvakrát denne nemalo klinicky významný účinok na expozíciu osimertinibu (plocha pod časovou krivkou koncentrácie (AUC) zvýšená o 24 % a C_{max} znížená o 20 %). Pri inhibítoroch CYP3A4 sa preto nepredpokladá, že ovplyvnia expozíciu osimertinibu. Ďalšie katalyzujúce enzýmy neboli identifikované.

Liečivá, ktoré môžu znížiť koncentrácie osimertinibu v plazme

V klinickej farmakokinetickej štúdií u pacientov sa pri súbežnom podávaní s rifampicínom (600 mg denne počas 21 dní) znížil rovnovážny stav AUC osimertinibu o 78 %. Podobne aj expozícia metabolitu AZ5104 znížila AUC o 82 % a C_{max} o 78 %. Odporúča sa vyhnúť súčasnému použitiu silných induktorov CYP3A (napr. fenytoín, rifampicín, karbamazepín) s TAGRISSOM. Mierne induktory CYP3A4 (napr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) môžu tiež znížiť expozíciu osimertinibu a mali by sa používať opatrne alebo pokiaľ je to možné sa im vyhnúť. Na odporúčenie úpravy dávky TAGRISSA nie je k dispozícii dostatok klinických údajov. Súbežné užívanie ľubovníka bodkovaného je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Účinok liečiv znižujúcich hladinu žalúdočnej kyseliny na osimertinib

V klinickej farmakokinetickej štúdií nevedlo súbežné podávanie omeprazolu ku klinicky významným zmenám v expozíciách osimertinibu. Látky upravujúce gastrické pH sa môžu používať súčasne s TAGRISSOM bez akýchkoľvek obmedzení.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zmenené TAGRISSOM

Na základe štúdií *in vitro* je osimertinib kompetitívnym inhibítorom transportérov BCRP.

V klinickej FK štúdií súbežné podávanie TAGRISSA s rosuvastatínom (citlivý substrát BCRP) zvýšilo AUC rosuvastatínu o 35 % a C_{max} o 72 %. Pacientov súčasne užívajúcich liečivá s dispozíciou závislou na BCRP a s úzkym terapeutickým indexom majú byť starostlivo sledovaní na prejavy zmenenej znášanlivosti súčasne podávaného liečiva, ako výsledku zvýšenej expozície počas užívania TAGRISSA (pozri časť 5.2).

V klinickej FK štúdií súbežné podávanie TAGRISSA so simvastatínom (citlivým substrátom CYP3A4) znížilo AUC simvastatínu o 9 % a C_{max} o 23 %. Tieto zmeny sú malé a pravdepodobne bez klinického významu. Klinicky významné FK interakcie so substrátmi CYP3A4 nie sú pravdepodobné. Nie je možné vylúčiť riziko zníženej expozície hormonálnej antikoncepcie.

V klinickej štúdií interakcií skúmajúcej pregnanový X receptor (PXR) súbežné podávanie TAGRISSA s fexofenadínom (substrát P-gp) zvýšilo AUC fexofenadínu o 56 % (90 % IS 35, 79) a C_{max} fexofenadínu o 76 % (90 % IS 49, 108) po jednorazovom podaní a AUC fexofenadínu o 27 % (90 % IS 11, 46) a C_{max} fexofenadínu o 25 % (90 % IS 6, 48) v rovnovážnom stave. Pacienti súbežne užívajúci liečivá s distribúciou závislou od P-gp a úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín, dabigatran, aliskirén) sa majú starostlivo sledovať kvôli prejavom zmenenej znášanlivosti v dôsledku zvýšenej expozície súbežne podávanému liečivu počas užívania TAGRISSA (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby počas užívania TAGRISSA zabránili otehotneniu. Pacienti majú byť poučení, aby používali účinnú antikoncepciu počas nasledujúceho obdobia po ukončení liečby týmto liekom: minimálne 2 mesiace u žien a 4 mesiace u mužov. Nie je možné vylúčiť riziko zníženej expozície hormonálnej antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití osimertinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (embryoletalitu, spomalený rast plodu a smrť čerstvo narodených mláďat, pozri časť 5.3). Na základe mechanizmu účinku a predklinických údajov môže osimertinib spôsobiť poškodenie plodu ak sa podáva gravidným ženám. TAGRISSO sa nemá používať počas gravidity pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu osimertinibom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa osimertinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní osimertinibu a jeho metabolitov do mlieka u zvierat. Osimertinib a jeho metabolity sa však zistili u neodstavených mláďat a pozorovali sa nežiaduce účinky na rast a prežívanie mláďat (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie sa má počas liečby TAGRISSOM ukončiť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku TAGRISSA na fertilitu u ľudí. Výsledky zo štúdií na zvieratách ukázali, že osimertinib má účinky na mužské a ženské reprodukčné orgány a môže zhoršiť fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

TAGRISSO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Štúdie u pacientov s NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR

Údaje opísané nižšie reflektujú expozíciu TAGRISSU u 1 142 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc s pozitívnou mutáciou EGFR. Títo pacienti dostávali TAGRISSO v dávke 80 mg denne v dvoch randomizovaných štúdiách fázy 3 (FLAURA s liečbou prvej línie a AURA3 s liečbou iba druhej línie), v dvoch štúdiách s jednou skupinou (AURAex a AURA2 s liečbou druhej alebo vyššej línie) a v jednej štúdií fázy 1 (AURA1, s liečbou prvej alebo vyššej línie) (pozri časť 5.1). Väčšina nežiaducich reakcií bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (adverse drug reactions, ADRs) boli hnačka (49 %) a vyrážka (47 %). Nežiaducich reakcií 3. stupňa bolo 9,7 % a 4. stupňa 0,9 % v oboch štúdiách. U pacientov liečených TAGRISSOM 80 mg jedenkrát denne sa znížila dávka z dôvodu nežiaducich reakcií vyskytujúcich sa u 2,1 % pacientov. Liečba sa ukončila z dôvodu nežiaducich reakcií u 4,3 % pacientov.

Pacienti sILD v anamnéze, liekmi navodenouILD, radiačnou pneumonitídou vyžadujúcou si liečbu steroidmi, alebo akýmkoľvek znakom klinicky aktívnejILD boli z klinických štúdií vyradení. Pacienti s klinicky významnými abnormalitami srdcového rytmu a vedenia vzruchu, merané použitím elektrokardiogramu (EKG) v kľudovom stave (napr. QTc interval viac ako 470 ms), boli z týchto štúdií vyradení. LVEF sa u pacientov hodnotila v čase skriningu a potom každých 12 týždňov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie boli priradené ku kategóriám frekvencie v tabuľke 2, podľa možnosti na základe výskytu hlásení porovnateľných nežiaducich udalostí v združených údajoch od 1 142 pacientov

s NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR, ktorí dostávali TAGRISSO v dávke 80 mg denne v štúdiách FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 a AURA1.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov s použitím MedDRA terminológie. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa frekvencie, najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé. V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho, súvisiaca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je podľa konvencie CIOMS III a je definovaná ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$); neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie hlásené v štúdiách FLAURA a AURA^a

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Terminológia MedDRA	Podľa konvencie CIOMS/celková frekvencia (všetky stupne CTCAE)^b	Frekvencia 3. alebo vyššieho stupňa podľa CTCAE
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	intersticiálna choroba pľúc ^c	časté (3,9 %) ^d	1,5 %
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	veľmi časté (49 %)	1,2 %
	stomatitída	veľmi časté (20 %)	0,2 %
Poruchy oka	keratitída ^e	menej časté (0,7 %)	0,1 %
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ^f	veľmi časté (47 %)	0,9 %
	suchá koža ^g	veľmi časté (33 %)	0,1 %
	paronychia ^h	veľmi časté (31 %)	0,3 %
	pruritus ⁱ	veľmi časté (17 %)	0,1 %
	multiformný erytém ^j	menej časté (0,35 %)	0
	Stevensov-Johnsonov syndróm ^k	zriedkavé (0,02 %)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	predĺženie QTc intervalu ^l	menej časté (0,9 %)	
(Nálezy na základe výsledkov vyšetrení uvádzané ako zmeny stupňa CTCAE)	znížený počet trombocytov ^m	veľmi časté (54 %)	1,6 %
	znížený počet leukocytov ^m	veľmi časté (68 %)	1,5 %
	znížený počet lymfocytov ^m	veľmi časté (67 %)	7,2 %
	znížený počet neutrofilov ^m	veľmi časté (35 %)	4,1 %

^a Údaje sú kumulatívnymi údajmi zo štúdií FLAURA a AURA (AURA3, AURAex, AURA2 a AURA1); zhrnuté sú len udalosti u pacientov, ktorí v rámci svojej randomizovanej liečby dostali minimálne jednu dávku TAGRISSA.

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

^c Zahŕňa prípady hlásené v rámci zlúčených pojmov: intersticiálna choroba pľúc, pneumonitída.

^d Hlásených bolo 5 udalostí stupňa 5 (fatálne) podľa CTCAE.

^e Zahŕňa prípady hlásené v rámci zlúčených pojmov: keratitída, bodkovaná keratitída, erózia rohovky, porucha epitelu rohovky.

^f Zahŕňa prípady hlásené v rámci zlúčených pojmov pre nežiaduce udalosti vyrážky: vyrážka, generalizovaná vyrážka, erytematózna vyrážka, makulárna vyrážka, makulo-papulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pustulárna vyrážka, pruritická vyrážka, vezikulárna vyrážka, folikulárna vyrážka, erytém, folikulitída, akné, dermatitída, akneiformná dermatitída, lieková vyrážka, erózia kože.

^g Zahŕňa prípady hlásené v rámci zlúčených pojmov: suchá koža, kožné fisúry, xeróza, ekzém, xerodermia.

^h Zahŕňa prípady hlásené v rámci zlúčených pojmov: poruchy nechtového lôžka, zápal nechtového lôžka, infekcia nechtového lôžka, zmena farby nechtu, pigmentácia nechtu, porucha nechtu, toxicita nechtu, dystrofia nechtu, infekcia

nechtu, zmena štruktúry nechtu, bolestivosť nechtov, lámavosť nechtov, onycholýza, onychomadéza, onychomalácia, paronychia.

- ⁱ Zahŕňa prípady hlásené v rámci zlúčených pojmov: pruritus, generalizovaný pruritus, pruritus očného viečka.
- ^j U štyroch z 1 142 pacientov v štúdiách AURA a FLAURA sa zaznamenal multiformný erytém. Po uvedení lieku na trh sa tiež zaznamenali prípady multiformného erytému, vrátane 7 prípadov z postmarketingovej pozorovacej štúdie (N=3 578).
- ^k Jedna udalosť bola hlásená v postmarketingovej štúdiu a frekvencia bola odvodená zo štúdií FLAURA a AURA a postmarketingovej štúdie (N=4 720).
- ^l Predstavuje incidenciu pacientov, ktorí mali predĺženie QTcF > 500 ms.
- ^m Predstavuje výskyt laboratórných nálezov, ktoré neboli súčasťou hlásených nežiaducich udalostí.

Zistenia týkajúce sa bezpečnosti v štúdiách AURAex a AURA2 fázy 2 s jednou skupinou boli vo všeobecnosti konzistentné s tými, pozorovanými v štúdiu AURA3 v skupine s TAGRISSOM. Nepozorovala sa žiadna ďalšia alebo neočakávaná toxicita a nežiaduce udalosti boli jednotné v type, závažnosti a frekvencii.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Intersticiálna choroba pľúc (ILD)

V štúdiách FLAURA a AURA bol výskyt ILD u pacientov japonského etnika 10,4 %, 1,8 % u pacientov nejpanského ázijského etnika a 2,8 % u pacientov iného ako ázijského etnika. Medián času do nástupu ILD alebo ILD podobných nežiaducich reakcií bol 85 dní (pozri časť 4.4).

Predĺženie QTc intervalu

Z 1 142 pacientov v štúdiách FLAURA a AURA liečených 80 mg TAGRISSA sa u 0,9 % pacientov (n=10) zistil QTc viac ako 500 ms a 3,6 % z pacientov (n=41) malo predĺženie QTc oproti východiskovej hodnote viac ako 60 ms. Farmakokinetická/farmakodynamická analýza s TAGRISSOM predikovala od koncentrácie závislé zvýšenie predĺženia QTc intervalu. V štúdiách FLAURA alebo AURA sa nehlásili žiadne arytmie spojené s QTc (pozri časti 4.4 a 5.1).

Gastrointestinálne účinky

V štúdiách FLAURA a AURA sa hlásila hnačka u 49 % pacientov, z ktorých bolo 39 % udalostí 1. stupňa, 8,0 % 2. stupňa a 1,2 % bolo 3. stupňa; udalosti stupňa 4 alebo 5 sa nehlásili. Zníženie dávky bolo potrebné u 0,2 % pacientov a prerušenie dávky u 1,4 %. Jedna udalosť (0,1 %) viedla k ukončeniu liečby. V štúdiách FLAURA a AURA3 bola priemerná doba do nástupu udalosti 19 dní a 22 dní v uvedenom poradí, a priemerná doba trvania udalostí 2. stupňa bola 19 dní a 6 dní v uvedenom poradí.

Hematologické udalosti

U pacientov liečených TAGRISSOM sa pozorovali včasné zníženia mediánu laboratórných počtov leukocytov, lymfocytov, neutrofilov a trombocytov, ktoré sa v priebehu času stabilizovali a následne zostali nad dolnou hranicou normálu. Hlásili sa nežiaduce udalosti leukopénie, lymfopénie, neutropénie a trombocytopénie, z ktorých väčšina bola miernej alebo strednej závažnosti a neviedli k prerušeniu dávkovania.

Staršie osoby

V štúdiách FLAURA a AURA3 (N=1 142) bolo 43 % pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 13 % bolo vo veku 75 rokov a starších. V porovnaní s mladšími osobami (< 65) viac osôb vo veku ≥ 65 rokov hlásilo nežiaduce reakcie, ktoré viedli k úprave dávky skúšaného lieku (prerušenia alebo zníženia) (13,4 % oproti 7,6 %). Hlásené nežiaduce udalosti boli podobné bez ohľadu na vek. Starší pacienti hlásili viac nežiaducich reakcií stupňa 3 alebo vyššieho v porovnaní s mladšími pacientmi (13,4 % oproti 9,3 %). Medzi týmito a mladšími osobami sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v účinnosti. V analýzach štúdií AURA fázy 2 sa pozorovali konzistentné charakteristiky výsledkov bezpečnosti a účinnosti.

Nízka telesná hmotnosť

Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (< 50 kg) užívajúci TAGRISSO 80 mg hlásili vyššie frekvencie nežiaducich udalostí stupňa ≥ 3 (52 % oproti 35 %) a predĺženia QTc (14 % oproti 4 %) ako pacienti s vyššou telesnou hmotnosťou (≥ 50 kg).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach s TAGRISSOM bolo obmedzené množstvo pacientov liečených dennou dávkou do 240 mg bez toxicít limitujúcich dávkou. V týchto štúdiách mali pacienti, ktorí dostávali TAGRISSO v denných dávkach 160 mg a 240 mg zvýšenú frekvenciu výskytu a závažnosť typických EGFR TKI navodených nežiaducich účinkov (predovšetkým hnačka a kožná vyrážka) v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi 80 mg dávkou. Skúsenosti s náhodným predávkovaním u ľudí sú obmedzené. Všetky prípady boli izolovanými incidentmi pacientov, ktorí omylom užívali dodatočnú dennú dávku TAGRISSA bez akýchkoľvek klinických dôsledkov.

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania TAGRISSOM. Pri podozrení na predávkovanie sa má podávanie TAGRISSA prerušiť a začať so symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01XE35.

Mechanizmus účinku

Osimertinib je inhibítor tyrozínkinázy (TKI). Je to ireverzibilný inhibítor receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR) s aktivujúcimi mutáciami (EGFRm) a mutáciou T790M rezistentnou na TKI.

Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* preukázali, že osimertinib má veľmi silnú a inhibičnú aktivitu proti EGFR v rámci všetkých klinicky významných aktivujúcich mutácií EGFR a mutácií T790M bunkových línií (zdanlivé IC₅₀ od 6 nM do 54 nM oproti fosfo-EGFR) nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC). Toto vedie k inhibícii bunkového rastu so signifikantne nižšou aktivitou proti EGFR v bunkových líniách wild-type (zdanlivé IC₅₀ od 480 nM do 1,8 μM oproti fosfo-EGFR). Perorálne podávanie osimertinibu *in vivo* viedlo k zmenšeniu nádoru pri oboch EGFRm a T790M xenotransplantátu NSCLC a transgénnych myšiacich modeloch nádoru pľúc.

Elektrofyziológické vyšetrenie srdca

Potenciál TAGRISSA na predĺženie QTc intervalu sa hodnotil u 210 pacientov, ktorí dostávali denne 80 mg osimertinibu v štúdií AURA2. Po podaní jednej dávky a v rovnovážnom stave boli zaznamenané série EKG na vyhodnotenie účinku osimertinibu na QTc interval.

Farmakokinetická/farmakodynamická analýza predikovala s liekom súvisiace predĺženie QTc intervalu pri dávke 80 mg 14 ms s hornou hranicou 16 ms (90 % IS).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V minulosti neliečený, lokálne pokročilý alebo metastatický NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR – FLAURA

Účinnosť a bezpečnosť TAGRISSA v liečbe pacientov s lokálne pokročilým NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR, neprístupným pre liečebný chirurgický zákrok alebo rádioterapiu, alebo s metastatickým NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR, ktorí nedostávali predchádzajúcu systémovú liečbu pre pokročilé ochorenie, sa preukázali v randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdií s aktívnou kontrolou (FLAURA). Vyžadovalo sa, aby vzorky tkaniva nádoru od pacienta mali jednu z dvoch

bežných mutácií EGFR, o ktorých je známe, že sa spájajú s citlivosťou voči EGFR TKI (delécia exónu 19 alebo L858R), identifikovanú lokálnym alebo centrálnym testovaním.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie TAGRISSA (n=279, 80 mg perorálne jedenkrát denne) alebo EGFR TKI komparátora (n=277, gefitinib 250 mg perorálne jedenkrát denne alebo erlotinib 150 mg perorálne jedenkrát denne). Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu mutácie EGFR (delécia exónu 19 alebo L858R) a etnického pôvodu (ázijský alebo iný ako ázijský). Pacienti dostávali skúšanú liečbu až do neznášanlivosti liečby alebo pokiaľ, podľa hodnotenia skúšajúceho, pacient už nečerpal klinický prínos. Pacienti užívajúci EGFR TKI komparátor mali umožnené po progresii ochorenia prestúpiť na otvorenú liečbu TAGRISSOM za predpokladu, že v testovaní vzoriek nádoru sa preukázala pozitívita mutácie T790M. Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) podľa hodnotenia skúšajúceho.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia v celkovej populácii štúdie boli: medián veku 64 rokov (rozsah 26-93 rokov), vek \geq 75 rokov (14 %), ženské pohlavie (63 %), biela rasa (36 %), ázijská rasa (62 %), bez fajčenia v anamnéze (64 %), výkonnostné skóre podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) 0 alebo 1 (100 %), metastázy v kostiach (36 %), extratorakálne viscerálne metastázy (35 %), metastázy v CNS (21 %, identifikované na základe východiskových údajov pre miesto lézie v CNS, anamnézy a/alebo predchádzajúceho chirurgického zákroku a/alebo predchádzajúcej rádioterapie metastáz v CNS).

TAGRISSO v porovnaní s EGFR TKI komparátorom preukázalo klinicky významné a štatisticky významné zlepšenie PFS (medián 18,9 mesiacov a 10,2 mesiacov, v uvedenom poradí, HR=0,46; 95 % IS: 0,37; 0,57; $P < 0,0001$). Výsledky účinnosti zo štúdie FLAURA podľa hodnotenia skúšajúceho sú zhrnuté v tabuľke 3 a Kaplanova-Meierova krivka PFS je zobrazená na obrázku 1. Finálna analýza celkového prežívania (OS, 58 % zrelosť) preukázala štatisticky významné zlepšenie s HR 0,799 (95,05 % IS: 0,641, 0,997) a klinicky významne dlhší medián času prežívania u pacientov randomizovaných na TAGRISSO v porovnaní s EGFR TKI komparátorom (tabuľka 3 a obrázok 2). Po 12, 18, 24 a 36 mesiacoch bol nažive vyšší podiel pacientov liečených TAGRISSOM (89 %, 81 %, 74 % a 54 %, v uvedenom poradí) v porovnaní s pacientmi liečenými EGFR TKI komparátorom (83 %, 71 %, 59 % a 44 %, v uvedenom poradí). Analýza ukazovateľov po progresii preukázala, že prínos týkajúci sa PFS sa zachoval v priebehu následných línií liečby.

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti zo štúdie FLAURA podľa hodnotenia skúšajúceho

Parameter účinnosti	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI komparátor (gefitinib alebo erlotinib) (N=277)
Prežívanie bez progresie		
Počet udalostí (62 % zrelosť)	136 (49)	206 (74)
Medián, mesiace (95 % IS)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95 % IS); P-hodnota	0,46 (0,37; 0,57); P < 0,0001	
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí (58 % zrelosť)	155 (56)	166 (60)
Medián OS, mesiace (95 % IS)	38,6 (34,5; 41,8)	31,8 (26,6; 36,0)
HR (95,05 % IS); P-hodnota	0,799 (0,641; 0,997); P = 0,0462 [†]	
Miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR)^{*1}		
Počet odpovedí (n), miera odpovede (95 % IS)	223 80 % (75, 85)	210 76 % (70, 81)
Pomer šancí (95 % IS); P-hodnota	1,3 (0,9; 1,9); P = 0,2421	
Dĺžka trvania odpovede (duration of response, DoR)[*]		
Medián, mesiace (95 % IS)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
Druhé PFS po začiatku prvej následnej liečby (PFS2)		
Počet pacientov s druhou progresiou (%)	73 (26)	106 (38)
Medián PFS2, mesiace (95 % IS)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,0; NC)
HR (95 % IS); P-hodnota	0,58 (0,44; 0,78); P = 0,0004	
Čas od randomizácie do prvej následnej liečby alebo úmrtia (TFST)		
Počet pacientov s prvou následnou liečbou alebo úmrtím (%)	115 (41)	175 (63)
Medián TFST, mesiace (95 % IS)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (95 % IS); P-hodnota	0,51 (0,40; 0,64); P < 0,0001	
Čas od randomizácie do druhej následnej liečby alebo úmrtia (TSST)		
Počet pacientov s druhou následnou liečbou alebo úmrtím (%)	75 (27)	110 (40)
Medián TSST, mesiace (95 % IS)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0; NC)
HR (95 % IS); P-hodnota	0,60 (0,45; 0,80); P = 0,0005	

HR, hazard ratio = pomer rizika; IS = interval spoľahlivosti; NC, not calculable = nevypočítateľné

Výsledky PFS, ORR, DoR a PFS2 na základe hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST

Na základe nepotvrdených odpovedí

Medián času sledovania bol 15,0 mesiacov pre pacientov užívajúcich TAGRISSO a 9,7 mesiacov pre pacientov užívajúcich EGFR TKI komparátor

Medián času sledovania prežívania bol 35,8 mesiacov pre pacientov užívajúcich TAGRISSO a 27,0 mesiacov pre pacientov užívajúcich EGFR TKI komparátor.

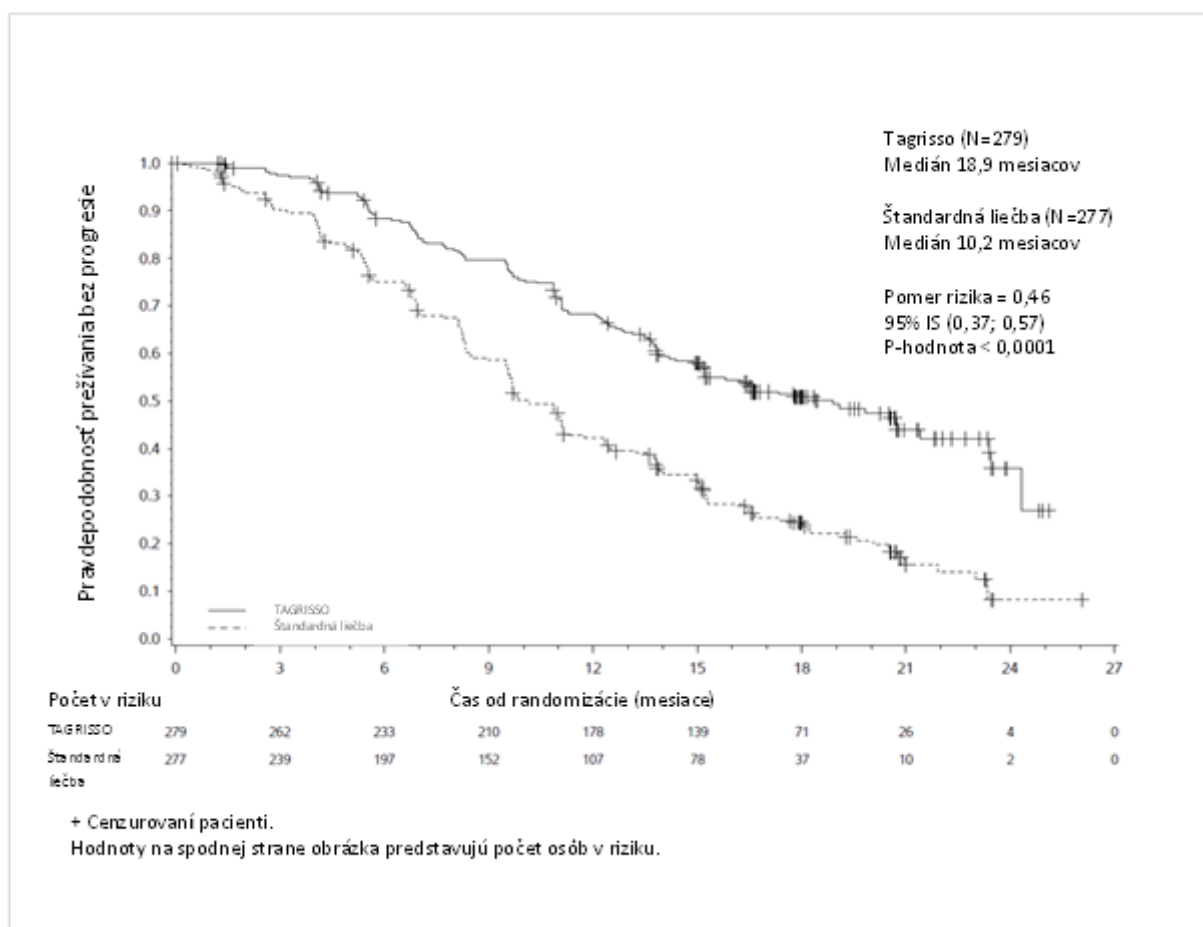
Výsledky PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST a TSST sa vzťahujú k dátumu ukončenia zberu údajov 12. júna 2017. Výsledky OS sa vzťahujú k dátumu ukončenia zberu údajov 25. júna 2019.

Hodnota HR < 1 je v prospech TAGRISSA, hodnota pomeru šancí > 1 je v prospech TAGRISSA

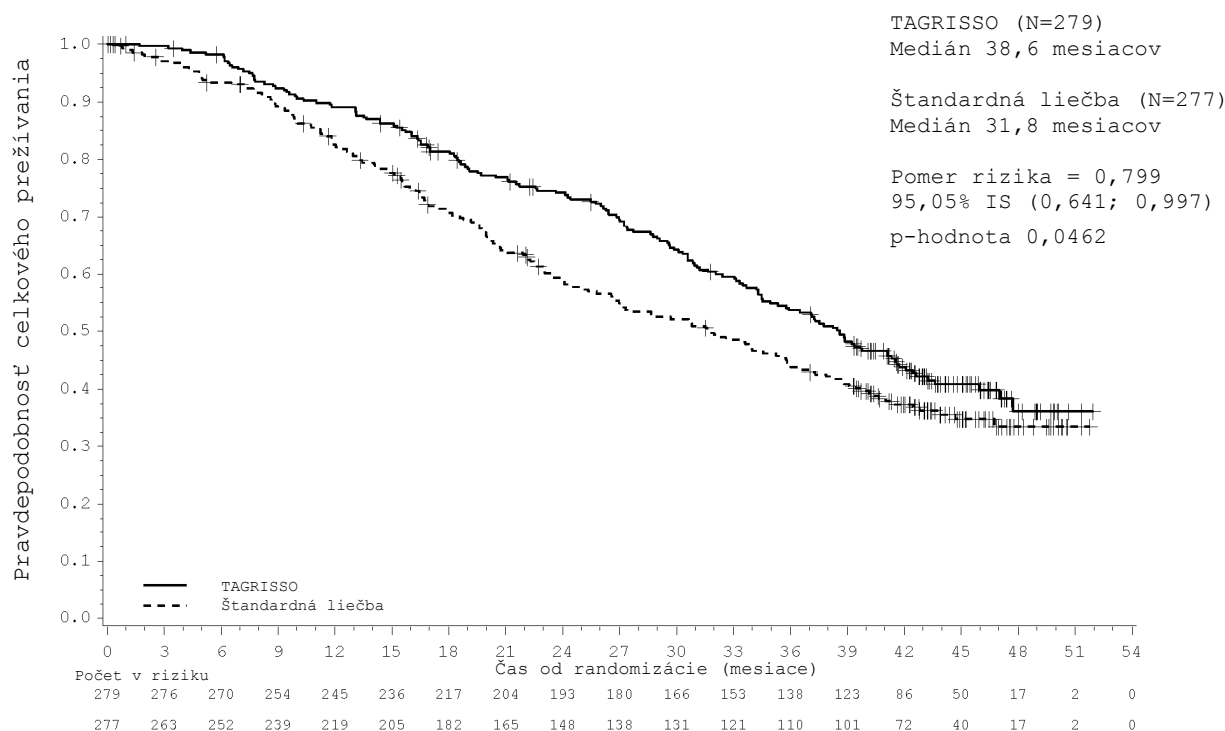
[†] Podľa predbežnej analýzy (25 % zrelosťou) sa na dosiahnutie štatistickej významnosti vyžadovala p-hodnota < 0,0495

¹ Výsledky ORR podľa zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (BICR) boli v súlade s výsledkami hlásenými pri hodnotení skúšajúceho; ORR podľa posúdenia BICR bola 78 % (95 % IS:73, 83) pri TAGRISSO a 70 % (95 % IS:65, 76) pri EGFR TKI komparátore.

Obrázok 1. Kaplan-Meierove krivky prežívania bez progresie podľa hodnotenia skúšajúceho v štúdií FLAURA



Obrázok 2. Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v štúdií FLAURA



+ Cenzurovaní pacienti

Hodnoty na spodnej strane obrázka predstavujú počet osôb v riziku.

Prínos týkajúci sa PFS pri TAGRISSO bol v porovnaní s EGFR TKI komparátorom konzistentný v rámci všetkých vopred definovaných analyzovaných podskupín, vrátane etnickej príslušnosti, veku, pohlavia, fajčenia v anamnéze, stavu metastáz v CNS pri vstupe do štúdie a typu mutácie EGFR (delécia exónu 19 alebo L858R).

Údaje týkajúce sa účinnosti pri metastázach v CNS v štúdií FLAURA

Pacienti s metastázami v CNS, u ktorých sa nevyžadovalo podávanie steroidov a ktorí boli v stabilnom neurologickom stave počas minimálne dvoch týždňov po absolvovaní poslednej liečby a podávaní steroidov, boli spôsobilí na randomizáciu v štúdií FLAURA. Z 556 pacientov boli u 200 pacientov k dispozícii východiskové snímky mozgu. Posúdenie týchto snímok BICR viedlo k vyčleneniu podskupiny 128/556 (23 %) pacientov s metastázami v CNS a tieto údaje sú zhrnuté v tabuľke 4. Účinnosť v CNS podľa RECIST verzie 1.1 preukázala v štúdií FLAURA štatisticky významné zlepšenie PFS týkajúceho sa CNS (HR=0,48; 95 % IS: 0,26; 0,86; P = 0,014).

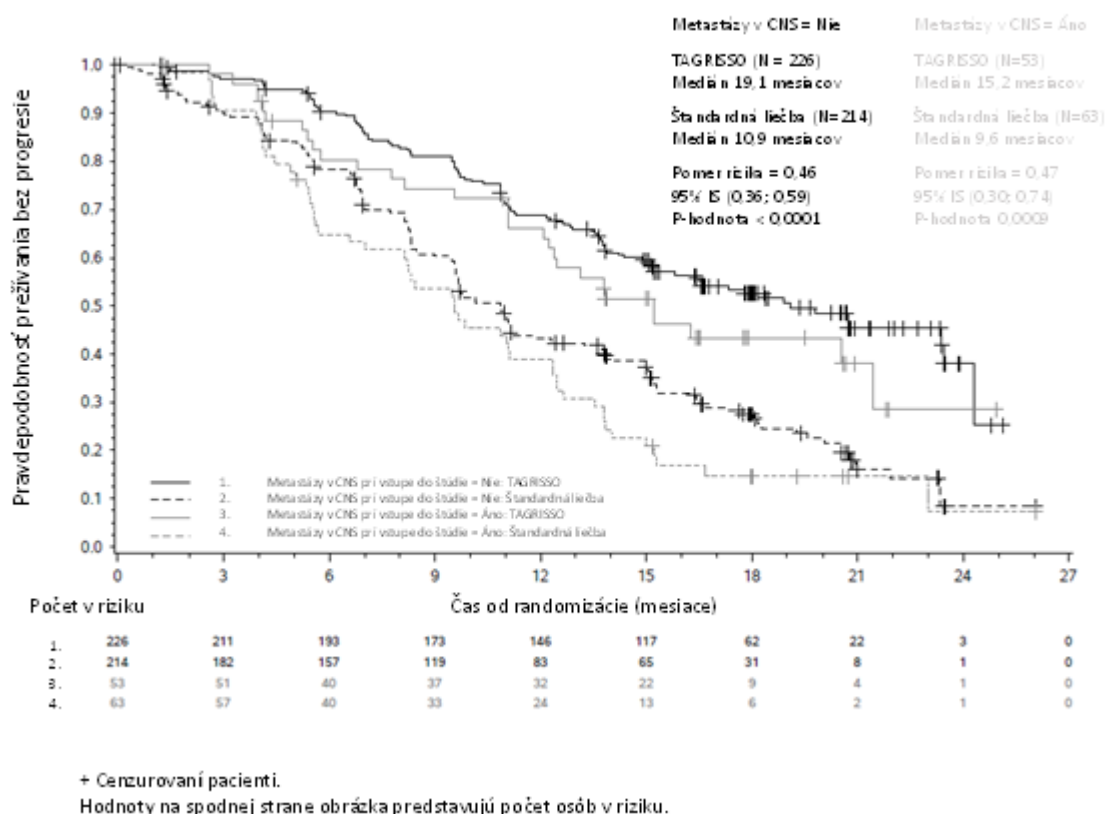
Tabuľka 4. Účinnosť v CNS podľa BICR u pacientov s metastázami v CNS na východiskovej snímke mozgu v štúdií FLAURA

Parameter účinnosti	TAGRISSO N=61	EGFR TKI komparátor (gefitinib alebo erlotinib) N=67
Prežívanie bez progresie týkajúce sa CNS¹		
Počet udalostí (%)	18 (30)	30 (45)
Medián, mesiace (95 % IS)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
HR (95 % IS); P-hodnota	0,48 (0,26; 0,86); P = 0,014	
Bez progresie v CNS a nažive po 6 mesiacoch (%) (95 % IS)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Bez progresie v CNS a nažive po 12 mesiacoch (%) (95 % IS)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

HR, hazard ratio = pomer rizika; IS = interval spoľahlivosti; NC = nevypočítateľné
 Hodnota HR < 1 je v prospech TAGRISSA, hodnota pomeru šancí > 1 je v prospech TAGRISSA
¹ PFS týkajúce sa CNS stanovené pomocou RECIST verzie 1.1 podľa BICR CNS (východiskové merateľné a nemerateľné lézie v CNS podľa BICR) n=61 pre TAGRISSO a n=67 pre EGFR TKI komparátor; odpovede nie sú potvrdené

V štúdiu FLAURA sa vykonala vopred špecifikovaná podskupinová analýza PFS na základe stavu metastáz v CNS (identifikované na základe východiskových údajov pre miesto lézie v CNS, anamnézy a/alebo predchádzajúceho chirurgického zákroku a/alebo predchádzajúcej rádioterapie metastáz v CNS) pri vstupe do štúdie, ktorá je zobrazená na obrázku 3. Bez ohľadu na stav lézie v CNS pri vstupe do štúdie vykazovali pacienti v skupine s TAGRISSOM v porovnaní s pacientmi v skupine s EGFR TKI komparátorom prínos týkajúci sa účinnosti a v skupine s TAGRISSOM bolo v porovnaní so skupinou s EGFR TKI komparátorom menej pacientov s novými léziami v CNS (TAGRISSO, 11/279 [3,9 %] v porovnaní s EGFR TKI komparátorom, 34/277 [12,3 %]). V podskupine pacientov bez východiskových lézií v CNS bol v skupine s TAGRISSOM v porovnaní so skupinou s EGFR TKI komparátorom nižší počet nových lézií v CNS (7/226 [3,1 %] oproti 15/214 [7,0 %], v uvedenom poradí).

Obrázok 3. Celkové PFS na základe hodnotenia skúšajúceho podľa stavu metastáz v CNS pri vstupe do štúdie, Kaplanova-Meierova krivka (celková analyzovaná skupina) v štúdiu FLAURA



Výsledky hlásené pacientom (patient reported outcomes, PRO)

Príznaky hlásené pacientom a kvalita života súvisiaca so zdravím (health-related quality of life, HRQL) boli zozbierané elektronicky s použitím dotazníka EORTC QLQ-C30 a jeho modulu pre karcinóm pľúc (EORTC QLQ-LC13). Dotazník LC13 sa na začiatku vyplňal jedenkrát týždenne počas prvých 6 týždňov, potom každé 3 týždne pred a po progresii. Dotazník C30 sa hodnotil každých 6 týždňov pred a po progresii. Medzi skupinami s TAGRISSOM a EGFR TKI komparátorom (gefítinib alebo erlotinib) sa východiskovo nepozorovali žiadne rozdiely v príznakoch hlásených pacientom, aktivite alebo HRQL. Dodržiavanie liečby (compliance) bolo v priebehu prvých 9 mesiacov vo všeobecnosti vysoké ($\geq 70\%$) a podobné v oboch skupinách.

Analýza kľúčových príznakov karcinómu pľúc

Údaje zozbierané od začiatku až do 9. mesiaca preukázali v skupinách s TAGRISSOM a EGFR TKI komparátorom podobné zlepšenia pri piatich vopred špecifikovaných primárnych príznakoch PRO (kašeľ, dyspnoe, bolesť v hrudníku, únava a strata chuti do jedla), pričom zlepšenie pri kašli dosiahlo stanovenú klinicky významnú hranicu. Do 9. mesiaca sa medzi skupinami s TAGRISSOM a EGFR TKI komparátorom nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v príznakoch hlásených pacientom (na základe hodnotenia rozdielu ≥ 10 bodov).

Analýza zlepšenia HRQL a fyzickej aktivity

Obe skupiny hlásili podobné zlepšenia vo väčšine domén fyzickej aktivity a celkového zdravotného stavu/HRQL, čo naznačuje, že sa zlepšil celkový zdravotný stav pacientov. Do 9. mesiaca sa medzi skupinami s TAGRISSOM a EGFR TKI komparátorom nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v fyzickej aktivite alebo HRQL.

Predliečení pacienti s NSCLC s pozitívnou mutáciou T790M – AURA3

Účinnosť a bezpečnosť TAGRISSA v liečbe pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým T790M NSCLC, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po liečbe EGFR-TKI sa preukázali v randomizovanej otvorenej štúdií fázy 3 (AURA3) s aktívnou kontrolou. U všetkých pacientov sa vyžadovalo, aby mali NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR T790M zistenou použitím „cobas EGFR mutation test“ urobeným pred randomizáciou v centrálnom laboratóriu. Stav mutácie T790M sa tiež hodnotil použitím ctDNA extrahovanej zo vzorky plazmy odobratej počas skríningu. Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) podľa hodnotenia skúšajúceho. Ďalšie ukazovatele účinnosti zahŕňali ORR, DoR a celkové prežívanie (OS) podľa hodnotenia skúšajúceho.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 (TAGRISSO: kombinovaná chemoterapia na báze platiny) na podávanie TAGRISSA (n=279) alebo kombinovanej chemoterapie na báze platiny (n=140). Randomizácia bola stratifikovaná podľa etnického pôvodu (ázijský a iný ako ázijský). Pacienti v skupine s TAGRISSOM dostávali TAGRISSO 80 mg jedenkrát denne až do neznášanlivosti liečby alebo pokiaľ, podľa hodnotenia skúšajúceho, pacient už nečerpá klinický prínos. Chemoterapia pozostávala z pemetrexedu 500 mg/m² s karboplatinou AUC5, alebo z pemetrexedu 500 mg/m² s cisplatinou 75 mg/m² 1. deň každého 21-dňového cyklu až do 6 cyklov. Pacienti bez progresie ochorenia po štyroch cykloch chemoterapie na báze platiny mohli dostávať udržiavaciu liečbu (pemetrexed 500 mg/m² 1. deň každého 21-dňového cyklu). Osoby v skupine s chemoterapiou, ktoré mali objektívnu rádiologickú progresiu (podľa skúšajúceho a potvrdené nezávislou centrálnou zobrazovacou komisiou) dostali možnosť byť liečení TAGRISSOM.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: medián veku 62, ≥ 75 rokov (15 %), ženské pohlavie (64 %), biela rasa (32 %), ázijská rasa (65 %), bez fajčenia v anamnéze (68 %), výkonnostné skóre podľa WHO 0 alebo 1 (100 %). Päťdesiatštyri percent (54 %) pacientov malo extratorakálne viscerálne metastázy, vrátane 34 % s metastázami v CNS (stanovené na základe východiskových údajov pre miesto lézie v CNS, anamnézy a/alebo predchádzajúceho chirurgického zákroku a/alebo rádioterapie CNS metastáz) a 23 % malo metastázy v pečeni. Štyridsaťdva percent (42 %) z pacientov malo metastázujúce ochorenie kostí.

AURA3 preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientov liečených TAGRISSOM v porovnaní s chemoterapiou. Výsledky účinnosti zo štúdie AURA3 podľa hodnotenia skúšajúceho sú zhrnuté v tabuľke 5 a Kaplanova-Meierova krivka PFS je zobrazená na obrázku 4. V rámci finálnej analýzy OS sa nepozoroval štatisticky významný rozdiel medzi liečebnými skupinami.

Tabuľka 5. Výsledky účinnosti zo štúdie AURA3 podľa hodnotenia skúšajúceho

Parameter účinnosti	TAGRISSO (N=279)	Chemoterapia (pemetrexed/cisplatina alebo pemetrexed/karboplatina) (N=140)
Prežívanie bez progresie		
Počet udalostí (% zrelosť)	140 (50)	110 (79)
Medián, Mesiace (95 % IS)	10,1 (8,3; 12)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95 % IS); P-hodnota	0,30 (0,23;0,41); P < 0,001	
Celkové prežívanie (OS)¹		
Počet úmrtí (% zrelosť)	188 (67,4)	93 (66,4)
Medián OS, Mesiace (95 % IS)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (95,56 % IS); P-hodnota	0,87 (0,67; 1,13); P = 0,277	
Miera objektívnej odpovede²		
Počet odpovedí, Miera odpovede (95 % IS)	197 71 % (65, 76)	44 31 % (24, 40)
Pomer šancí (95 % IS); P-hodnota	5,4 (3,5; 8,5); P < 0,001	
Dĺžka trvania odpovede (DoR)²		
Medián, Mesiace (95 % IS)	9,7 (8,3; 1,16)	4,1 (3,0; 5,6)

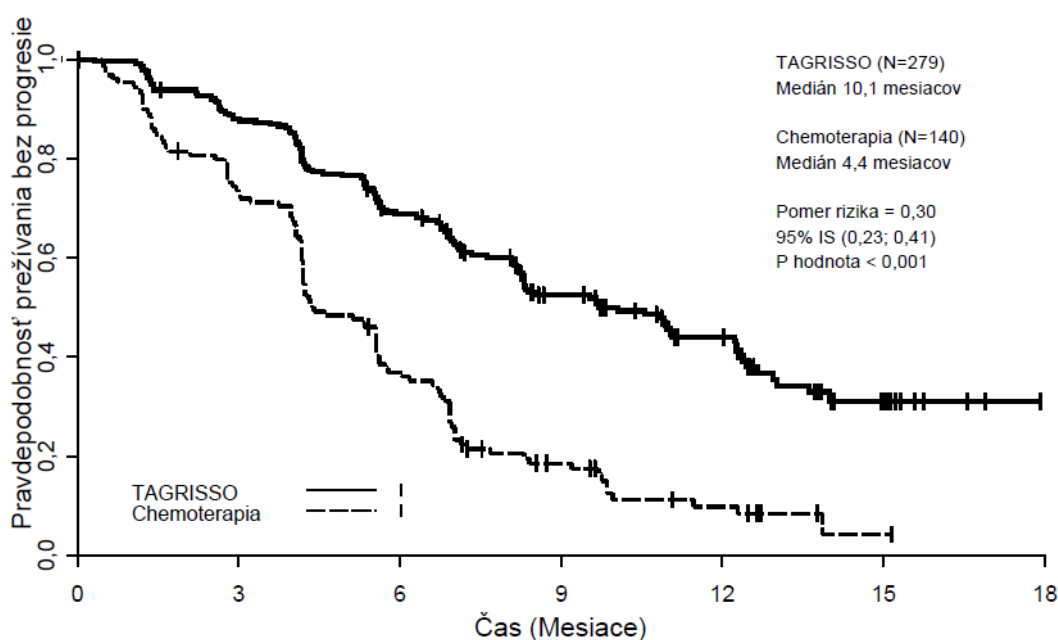
HR=pomer rizika; IS=interval spoľahlivosti; NC=nevypočítateľné; OS=celkové prežívanie

Všetky výsledky účinnosti podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST

¹Finálna analýza OS sa urobila pri 67 %-nej zrelosti. IS pre HR bolo upravené na základe predchádzajúcich predbežných analýz. Analýza OS nebola očistená pre možné zmätočné vplyvy prestúpenia na inú liečbu (99 [71 %] pacientov v skupine s chemoterapiou, s následnou liečbou osimertinibom).

²Výsledky ORR a DoR podľa hodnotenia skúšajúceho boli konzistentné s tými, hlásenými zaslepenou nezávislou centrálnou revíziou (Blinded Independent Central Review, BICR); ORR podľa hodnotenia BICR bola 64,9 % [95 % IS: 59,0; 70,5] pri osimertinibe a 34,3 % [95 % IS: 26,5; 42,8] pri chemoterapii; DoR podľa hodnotenia BICR bola 11,2 mesiacov (95 % IS: 8,3; NC) pri osimertinibe a 3,1 mesiacov (95 % IS: 2,9; 4,3) pri chemoterapii.

Obrázok 4. Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie, podľa hodnotenia skúšajúceho v štúdiu AURA3



Počet v riziku

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

Čiarkové značky predstavujú cenzurované údaje

Vykonal sa analýza citlivosti PFS podľa zaslepenej nezávislej centrálnej revízie (BICR) a preukázala medián PFS 11,0 mesiacov pri liečbe TAGRISSOM v porovnaní so 4,2 mesiacmi pri liečbe chemoterapiou. Táto analýza preukázala konzistentný účinok liečby (HR 0,28; 95 % IS: 0,20; 0,38) tak ako bolo pozorované podľa hodnotenia skúšajúceho.

Klinicky významné zlepšenia PFS s HR menej ako 0,50 v prospech pacientov dostávajúcich TAGRISSO oproti tým, ktorí dostávajú chemoterapiu boli konzistentne sledované vo všetkých vopred definovaných podskupinách analýzy, vrátane etnického pôvodu, veku, pohlavia, fajčenia v anamnéze a mutácií EGFR (delécia exónu 19 a L858R).

Údaje účinnosti v štúdiu AURA3 pri metastázach v CNS

Pacienti s asymptomatickými stabilnými metastázami v mozgu, ktoré si nevyžadovali liečbu steroidmi počas minimálne 4 týždňov pred začatím užívania skúšanej liečby, boli vhodní na zaradenie do štúdie. BICR hodnotenie účinnosti na CNS podľa RECIST v1.1 v podskupine 116/419 (28 %) pacientov zo zistenými metastázami v CNS na začiatočnom skene mozgu sú zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Účinok na CNS podľa BICR u pacientov s metastázami v CNS na začiatočnom skene mozgu v štúdiu AURA3

Parameter účinnosti	TAGRISSO	Chemoterapia (pemetrexed/cisplatina alebo pemetrexed/karboplatina)
CNS miera objektívnej odpovede¹		
CNS miera odpovede % (n/N) (95 % IS)	70 % (21/30) (51, 85)	31 % (5/16) (11 %, 59 %)
Pomer šancí (95 % IS); P-hodnota	5,1 (1,4; 21); P = 0,015	
CNS dĺžka trvania odpovede²		

Parameter účinnosti	TAGRISSO	Chemoterapia (pemetrexed/cisplatina alebo pemetrexed/karboplatina)
Medián, Mesiace (95 % IS)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC, NC)
CNS miera kontroly ochorenia		
CNS miera kontroly ochorenia	87 % (65/75) (77, 93)	68 % (28/41) (52, 82)
Pomer šancí (95 % IS); P-hodnota	3 (1,2; 7,9); P = 0,021	
CNS prežívanie bez progresie³		
	N=75	N=41
Počet udalostí (% zrelost ²)	19 (25)	16 (39)
Medián, Mesiace (95 % IS)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95 % IS); P-hodnota	0,32 (0,15; 0,69); P = 0,004	

¹ CNS miera objektívnej odpovede a dĺžka trvania odpovede stanovená podľa RECIST v1.1 podľa CNS BICR v populácii s hodnotiteľnou odpoveďou (merateľné lézie v CNS na začiatku podľa BICR) n=30 pre TAGRISSO a n=16 pre chemoterapiu

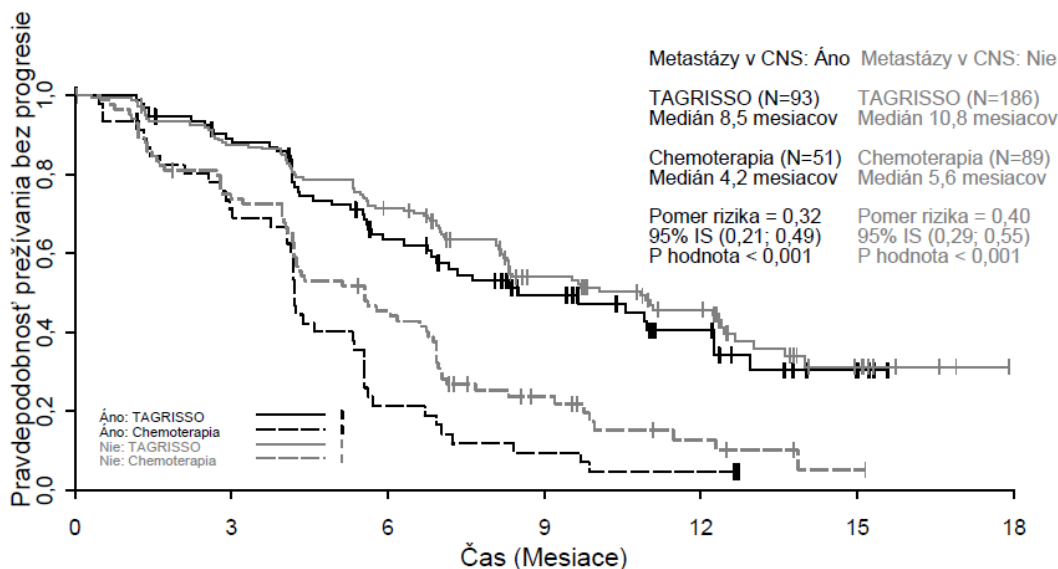
² Len u pacientov s odpoveďou; DoR definovaná ako čas od dátumu prvej zdokumentovanej odpovede (úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď) do progresie alebo smrti; DCR definovaná ako podiel pacientov s odpoveďou (úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď), alebo stabilné ochorenie ≥ 6 týždňov

³ CNS prežívanie bez progresie stanovená podľa RECIST v1.1 podľa CNS BICR v celej analyzovanej populácii (merateľné a nemerateľné lézie v CNS na začiatku podľa BICR) n=75 pre TAGRISSO a n=41 pre chemoterapiu

A HR < 1 v prospech TAGRISSA

Na základe analýzy stavu metastáz v CNS pri vstupe do štúdie sa vytvorila vopred špecifikovaná podskupina PFS v štúdií AURA3 a je zobrazená na obrázku 5.

Obrázok 5. Celkové PFS podľa hodnotenia skúšajúceho podľa stavu metastáz v CNS pri vstupe do štúdie, Kaplanove-Meierove zobrazenie (analýza celého súboru) v štúdií AURA3



Štúdia AURA3 preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientov dostávajúcich TAGRISSO v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi chemoterapiu bez ohľadu na stav metastáz v CNS na začiatku liečby.

Pacientmi hlásené výsledky

Pacientmi hlásené príznaky a kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQL) boli zhromaždené v elektronickej podobe použitím EORTC QLQ-C30 a jeho modulom pre karcinóm pľúc (EORTC QLQ-LC13). Dotazník LC13 vyplňali pacienti najprv jedenkrát týždenne počas prvých 6 týždňov a potom každé 3 týždne pred a po progresii. Dotazník C30 sa hodnotil každých 6 týždňov pred a po progresii.

Analýza kľúčových príznakov karcinómu pľúc

Hlásenia od pacientov so zlepšením príznakov karcinómu pľúc počas užívania TAGRISSA v porovnaní s chemoterapiou preukázali štatisticky významný rozdiel v priemernej zmene od východiskovej hodnoty oproti chemoterapii počas celého obdobia od randomizácie do 6 mesiacov pre 5 vopred špecifikovaných PRO príznakov (strata chuti do jedla, kašeľ, bolesť na hrudníku, dyspnoe a únava) tak, ako sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7. Zmiešaný model opakovaných meraní – Kľúčové príznaky karcinómu pľúc – priemerná zmena od východiskovej hodnoty u pacientov dostávajúcich TAGRISSO v porovnaní s chemoterapiou

Skupiny	Strata chuti do jedla		Kašeľ		Bolesť na hrudníku		Dyspnoe		Únava	
	TAGRISSO (279)	Chemoterapia (140)	TAGRISSO (279)	Chemoterapia (140)	TAGRISSO (279)	Chemoterapia (140)	TAGRISSO (279)	Chemoterapia (140)	TAGRISSO (279)	Chemoterapia (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Upravený priemer	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Odhadovaný rozdiel (95 % IS)	-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-hodnota	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

Upravený priemer a odhadované rozdiely získané z analýzy zmiešaného modelu opakovaných meraní (Mixed Model Repeated Measures, MMRM). Model zahŕňal pacienta, liečbu, návštevu, liečbu podľa interakcie počas návštevy, východiskové skóre príznaku počas návštevy kvôli interakcii a používal neštruktúrovanú kovariačnú maticu.

HRQL a analýza zlepšenia fyzickej aktivity

Pacienti dostávajúci TAGRISSO mali významne vyššie šance dosiahnuť klinicky významné zlepšenie o viac alebo úmerne 10 bodom stavu globálneho zdravia a fyzickej aktivity podľa dotazníka EORTC-C30 v porovnaní s chemoterapiou, počas obdobia štúdie bol pomer šanci stavu globálneho zdravia (Odds Ratio, OR): 2,11 (95 % IS 1,24; 3,67, p = 0,007); OR fyzickej aktivity 2,79 (95 % IS 1,50; 5,46, p = 0,002).

Predliečení pacienti s NSCLC s pozitívnou mutáciou T790M – AURAex a AURA2

Dve otvorené klinické štúdie s jednou skupinou AURAex (fázy 2 s predĺženou kohortou, (n=201)) a AURA2 (n=210) sa vykonali u pacientov s karcinómom pľúc s pozitívnou mutáciou EGFR T790M, s progresiou na jednej alebo viacerých predchádzajúcich systémových liečbach, vrátane EGFR liečených TKI. U všetkých pacientov sa vyžadovalo, aby mali NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR T790M zistenou použitím „cobas EGFR mutation test“ urobeným pred liečbou v centrálnom laboratóriu. Stav mutácie T790M sa tiež zhodnotil retrospektívne použitím ctDNA extrahovanej zo vzorky plazmy odobratej počas skriningu. Všetci pacienti dostali 80 mg dávku TAGRISSA jedenkrát denne. V týchto dvoch skúšaniach bola primárnym ukazovateľom účinnosti (ORR) podľa kritérií RECIST verzia 1.1 hodnotená zaslepenou nezávislou centrálnou revíziou (Blinded Independent Central Review, BICR). Sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali dĺžku trvania odpovede (Duration of Response, DoR) a prežívanie bez progresie (Progression-Free Survival, PFS).

Vstupné charakteristiky celkovej populácie štúdie (AURAex a AURA2) boli nasledovné: medián veku 63 rokov, 13 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov, ženy (68 %), biela rasa (36 %), ázijská rasa (60 %). Všetci pacienti dostali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu. Tridsaťjeden percent (31 %) (N=129) dostalo 1 predchádzajúcu líniu liečby (len liečba EGFR-TKI), 69 % (N=282) dostalo 2 alebo viac líniovú liečbu. Sedemdesiatdva percent (72 %) pacientov nikdy nefajčilo, 100 % malo výkonnostný stav podľa WHO 0 alebo 1. Päťdesiatdeväť percent (59 %) pacientov malo extratorakálne viscerálne metastázy, vrátane 39 % s metastázami v CNS (stanovené na základe východiskových údajov pre miesto lézie v CNS, anamnézy a/alebo predchádzajúceho chirurgického zákroku a/alebo rádioterapie CNS metastáz) a 29 % malo metastázy v pečeni. Štyridsaťsedem percent

(47 %) z pacientov malo metastázujúce ochorenie kostí. Medián následného sledovania PFS bol 12,6 mesiacov.

U 411 predliečených pacientov s pozitívnou mutáciou EGFR T790M bola celková ORR podľa zaslepanej nezávislej centrálnej revízie (BICR) 66 % (95 % IS: 61, 71). U pacientov s potvrdenou odpoveďou podľa BICR bol medián DoR 12,5 mesiacov (95 % IS: 11,1; NE). ORR podľa BICR v AURAex bola 62 % (95 % IS: 55, 68) a 70 % (95 % IS: 63, 77) v AURA2. Medián PFS bol 11,0 mesiacov (95 % IS: 9,6; 12,4).

Miery objektívnej odpovede podľa BICR nad 50 % sa pozorovali vo všetkých predefinovaných analyzovaných podskupinách, vrátane liečby, etnickej príslušnosti, veku a regiónu.

V populácii s vyhodnotiteľnou odpoveďou malo v čase prvého skenu (6 týždňov) zdokumentovanú odpoveď 85 % (223/262) pacientov a v čase druhého skenu (12 týždňov) 94 % pacientov (247/262).

Údaje o účinku na metastázy v CNS v štúdiách fázy 2 (AURAex a AURA2)

BICR hodnotenie účinku na CNS podľa RECIST ver. 1.1 sa vykonalo na podskupine 50 (z 411) pacientov s preukázanými merateľnými metastázami v CNS na začiatočnom skene mozgu. Pozorovala sa ORR CNS 54 % (27/50 pacientov; 95 % IS: 39,3; 68,2) z čoho 12 % týchto odpovedí bolo úplnými odpoveďami.

Klinické štúdie sa neuskutočnili u pacientov s NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR T790M *de novo*.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TAGRISSOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s NSCLC (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre osimertinibu boli charakterizované u zdravých osôb a pacientov s NSCLC. Na základe farmakokinetickej analýzy populácie je zdanlivý plazmatický klírens osimertinibu 14,3 l/h, zdanlivý distribučný objem je 918 l a terminálny polčas približne 44 hodín. AUC a C_{max} sa zvýšili úmerne s dávkou pri rozmedzí dávky od 20 až 240 mg. Podávanie osimertinibu jedenkrát denne vedie ku približne 3-násobnej kumulácii s dosiahnutím rovnovážneho stavu do 15. dňa dávkovania. Pri rovnovážnom stave sú cirkulujúce plazmatické koncentrácie zvyčajne udržiavané v rámci 1,6-násobného rozmedzia počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu.

Absorpcia

Po perorálnom podávaní TAGRISSA sa maximálne plazmatické koncentrácie osimertinibu dosiahli s mediánom (min-max) t_{max} 6 (3 - 24) hodín s niekoľkými maximálnymi hodnotami pozorovanými u niektorých pacientov počas prvých 24 hodín. Absolútna biologická dostupnosť TAGRISSA je 70 % (90 % IS: 67; 73). Na základe klinickej farmakokinetickej štúdie u pacientov užívajúcich 80 mg dávku, jedlo nemenilo biologickú dostupnosť osimertinibu v klinicky významnej miere (zvýšenie AUC o 6 % (90 % IS: -5; 19) a zníženie C_{max} o 7 % (90 % IS: -19; 6)). U zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali 80 mg tabletu, sa pri podávaní omeprazolu počas 5 dní zvýšilo gastrické pH a pri 90 % IS pre mieru expozície obsiahnutej v rámci limitu 80 – 125 % nebola expozícia osimertinibu ovplyvnená (zvýšenie AUC o 7 % a C_{max} o 2 %).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem osimertinibu v rovnovážnom stave (V_{ss}/F) je podľa populačných odhadov 918 l a indikuje rozsiahlu distribúciu do tkaniva. *In vitro* väzba na plazmatické bielkoviny osimertinibu je 94,7 % (5,3 % voľné). Osimertinib preukázal kovalentnú väzbu na plazmatické bielkoviny potkanov a ľudí, ľudský sérový albumín a hepatocyty potkanov a ľudí.

Biotransformácia

Štúdie *in vitro* naznačujú, že osimertinib je prednostne metabolizovaný CYP3A4 a CYP3A5. Avšak zo súčasne dostupných údajov nie je možné vylúčiť alternatívne metabolické cesty. Na základe štúdií *in vitro* sa po perorálnom podaní osimertinibu v plazme predklinických druhov a ľudí zistili 2 farmakologicky aktívne metabolity (AZ7550 a AZ5104); AZ7550 preukázal farmakologicky podobný profil ako TAGRISSO zatiaľ čo AZ5104 preukázal väčší potenciál u oboch mutovaného a wild-type (divokého typu) EGFR. Po perorálnom podaní TAGRISSA pacientom sa oba metabolity v plazme objavujú pomaly, s mediánom (min-max) t_{max} 24 (4-72) a 24 (6-72) hodín v uvedenom poradí. V ľudskej plazme je pôvodný osimertinib zastúpený v 0,8 % s 2 metabolitmi podieľajúcimi sa 0,08 % a 0,07 % z celkovej rádioaktivity, s prevahou rádioaktivity kovalentne viazanej na plazmatické bielkoviny. Geometrický priemer expozície oboch AZ5104 aj AZ7550, na základe AUC, bol pre každý metabolit približne 10 % z expozície osimertinibu v rovnovážnom stave.

Hlavnou metabolickou dráhou osimertinibu bola oxidácia a dealkylácia. Minimálne 12 zložiek sa pozorovalo v združených vzorkách ľudskej moči a stolice a 5 zložiek predstavovalo > 1 % dávky z toho nezmenený osimertinib predstavoval 1,9 %, AZ5104 6,6 % a AZ7550 2,7 % z dávky, zatiaľ čo adičná molekulárna zlúčenina cysteinylu (M21) predstavovala 1,5 % a neznámy metabolit (M25) 1,9 % z dávky.

Na základe štúdií *in vitro* je osimertinib kompetitívnym inhibítorom CYP 3A4/5, ale nie CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 2E1 v klinicky významných koncentráciách. Na základe štúdií *in vitro* osimertinib nie je inhibítorom UGT1A1 a UGT2B7 v klinicky významných koncentráciách v pečeni. Intestinálna inhibícia UGT1A1 je možná, ale klinický význam nie je známy.

Eliminácia

Po jednorazovej perorálnej dávke 20 mg osimertinibu sa 67,8 % zistilo v stolici (1,2 % ako pôvodné liečivo), zatiaľ čo 14,2 % podanej dávky sa zistilo v moči o 84 dní od odberu vzoriek (0,8 % ako pôvodné liečivo). Nezmenený osimertinib sa podieľal na približne 2 % eliminácii so zastúpením 0,8 % v moči a 1,2 % v stolici.

Interakcie s transportnými proteínmi

Štúdie *in vitro* ukázali, že osimertinib nie je substrátom OATP1B1 a OATP1B3. Osimertinib *in vitro* neinhibuje OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 a MATE2K v klinicky významných koncentráciách.

Účinky osimertinibu na P-gp a BCRP

Na základe štúdií *in vitro* je osimertinib substrátom P-gp a BCRP, ale pri klinických dávkach osimertinibu nie je pravdepodobné, že dôjde ku klinicky významným liekovým interakciám. Na základe *in vitro* údajov je osimertinib inhibítorom BCRP a P-gp (pozri časť 4.5).

Osobitné populácie

Vo farmakokinetických analýzach populácie (n=1 367) neboli identifikované žiadne klinicky významné vzťahy medzi predikovanou expozíciou v rovnovážnom stave (AUC_{ss}) a vekom pacienta (rozmedzie 25 až 91 rokov), pohlavím (65 % ženy), etnickou príslušnosťou (vrátane bielych, ázijských, japonských, čínskych pacientov a pacientov inej ako ázijskej a bielej rasy), líniou liečby a stavom fajčenia (n=34 súčasní fajčiari, n=419 bývalí fajčiari). FK analýza populácie naznačila že telesná hmotnosť bola významným kovariátom s menšou ako 20 % zmenou AUC_{ss} osimertinibu očakávanou pri rozmedzí telesných hmotností 88 kg až 43 kg v uvedenom poradí (kvantily 95 % až 5 %) v porovnaní s AUC_{ss} pri mediáne telesnej hmotnosti 61 kg. Pri zohľadnení extrémnych telesných hmotností od < 43 kg do > 88 kg boli miery metabolitu AZ5104 v rozmedzí od 11,8 % do 9,6 %, zatiaľ čo miery AZ7550 boli v rozmedzí od 12,8 % do 8,1 % v uvedenom poradí. Na základe FK analýzy populácie bol sérový albumín identifikovaný ako významný kovariát s < 30 % zmenou AUC_{ss} osimertinibu očakávanou pri rozmedzí albumínu 29 až 46 g/l v uvedenom poradí (kvantily 95 % až 5 %) v porovnaní s AUC_{ss} pri mediáne východiskového albumínu 39 g/l. Tieto zmeny expozície z dôvodu rozdielnosti telesných hmotností alebo východiskového albumínu sa nepovažujú za klinicky významné.

Porucha funkcie pečene

Osimertinib je eliminovaný hlavne pečeňou. V klinickom skúšaní u pacientov s rôznymi typmi pokročilých solídnych nádorov a s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A, priemerné skóre = 5,3, n=7) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, priemerné skóre = 8,2, n=5) sa expozícia nezvýšila v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (n=10) po jednorazovej dávke 80 mg TAGRISSA. Geometrický priemer pomerov (90 % IS) AUC a C_{max} osimertinibu bol 63,3 % (47,3, 84,5) a 51,4 % (36,6, 72,3) u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a 68,4 % (49,6, 94,2) a 60,7 % (41,6, 88,6) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene; pre metabolit AZ5104 bolo AUC a C_{max} 66,5 % (43,4, 101,9) a 66,3 % (45,3, 96,9) u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a 50,9 % (31,7, 81,6) a 44,0 % (28,9, 67,1) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s expozíciou u pacientov s normálnou funkciou pečene. Na základe FK analýzy populácie nebol vzťah medzi markermi funkcie pečene (ALT, AST, bilirubín) a expozíciou osimertinibu. Marker poruchy funkcie pečene, sérový albumín ukázal účinok na FK osimertinibu. Z klinických štúdií boli vyradení pacienti s AST alebo ALT > 2,5 x horná hranica normálu (ULN), alebo z dôvodu pôvodného malígneho ochorenia > 5,0 x ULN, alebo s celkovým bilirubínom > 1,5 x ULN. Na základe farmakokinetickej analýzy 134 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, 8 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a 1 216 pacientov s normálnou funkciou pečene boli expozície osimertinibu podobné. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii údaje (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

V klinických skúšaní po jednorazovej perorálnej dávke 80 mg TAGRISSA sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (ClCr 15 až menej ako 30 ml/min, n=7) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (ClCr vyššie alebo rovné 90 ml/min, n=8) preukázalo 1,85-násobné zvýšenie AUC (90 % IS: 0,94; 3,64) a 1,19-násobné zvýšenie C_{max} (90 % IS: 0,69; 2,07). Navyše na základe farmakokinetickej analýzy populácie boli expozície osimertinibu podobné u 593 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (ClCr 60 až menej ako 90 ml/min), u 254 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (ClCr 30 až menej ako 60 ml/min), u 5 pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (ClCr 15 až menej ako 30 ml/min) a 502 pacientov s normálnou funkciou obličiek (vyššia ako, alebo rovná 90 ml/min). Pacienti s ClCr menší ako alebo rovný 10 ml/min neboli zaradení do klinických skúšaní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hlavné zistenia pozorované v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov pozostávali z atrofických, zápalových a degeneratívnych zmien postihujúcich rohovku (sprevádzané korneálnymi translucenciami a opacitami u psov pri vyšetrení oftalmoskopom), gastrointestinálny trakt (vrátane jazyka), kožu a samčie a samičie reprodukčné orgány so sekundárnymi zmenami sleziny. Tieto nálezy sa vyskytli pri plazmatických koncentráciách, ktoré boli nižšie ako tie pozorované u pacientov dostávajúcich 80 mg terapeutickú dávku. Nálezy prítomné po 1 mesiaci dávkovania boli vo veľkej miere reverzibilné počas 1 mesiaca ukončenia dávkovania, s výnimkou čiastočného upravenia niektorých zmien rohovky.

U opíc cynomolgus makak (i.v. podanie), potkanov a myší (perorálne podanie) prenikol osimertinib neporušenou hematoencefalickou bariérou.

Predklinické údaje naznačujú, že osimertinib a jeho metabolit (AZ5104) inhibujú kanál h-ERG a účinok na predĺženie QTc intervalu nie je možné vylúčiť.

Karcinogenita a mutagenita

Nevykonalí sa štúdie karcinogenity s osimertinibom. V *in vitro* a *in vivo* skúškach osimertinib nespôsobil genetické poškodenie.

Reprodukčná toxicita

Degeneratívne zmeny sa pozorovali v semenníkoch potkanov a psov vystavených osimertinibu počas ≥ 1 mesiaca a po expozícii osimertinibu počas 3 mesiacov sa u samcov potkanov pozorovala znížená fertilita. Tieto nálezy sa pozorovali pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách.

Patologické nálezy v semenníkoch pozorované po 1 mesiaci dávkovania boli u potkanov reverzibilné, nie je však možné poskytnúť definitívne stanovisko k reverzibilite týchto lézií u psov.

Na základe štúdií na zvieratách, liečba osimertinibom môže narušiť samičiu fertilitu. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní potkanom vystaveným osimertinibu počas ≥ 1 mesiaca pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozoroval zvýšený výskyt anoestrus, degenerácia corpora lutea v ováriách a stenčenie epitelu maternice a vagíny. Nálezy v ováriách pozorované po 1 mesiaci dávkovania boli reverzibilné. V štúdiu na samičiu fertilitu potkanov, podávanie osimertinibu pri 20 mg/kg/deň (približne rovnaká ako odporúčaná denná klinická dávka 80 mg) nemalo žiadny vplyv na cyklus ruje alebo počet gravidít, ale spôsobilo predčasné úmrtia embryí. Tieto nálezy sa ukázali ako reverzibilné po 1 mesiaci vynechania dávky.

V modifikovanej štúdiu embryofetálneho vývoja u potkanov osimertinib podávaný potkanom pred implantáciou embrya spôsobil embryoletalitu. Tieto účinky sa pozorovali pri samicou tolerovanej dávke 20 mg/kg, kedy bola expozícia rovnaká ako expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke 80 mg denne (na základe celkovej AUC). Expozícia pri dávkach 20 mg/kg a vyšších spôsobila počas organogenézy znížené hmotnosti plodu, ale žiadne nežiaduce účinky na externú alebo viscerálnu morfológiu plodu. Pri podávaní osimertinibu gravidným samiciam potkanov počas gestácie a potom počas včasnej laktácie sa preukázala expozícia osimertinibu a jeho metabolitov u neodstavených mláďat a zníženie prežívania a slabý rast mláďat (pri dávkach 20 mg/kg a vyšších).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol
celulóza, mikrokryštalická
hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná
stearyl-fumarát sodný

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky. Škatuľky s obsahom 30 x 1 tableta (3 blistre).

Al/Al blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivéj dávky. Škatuľky s obsahom 28 x 1 tableta (4 blistre).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmom obalených tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. február 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. december 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

TAGRISO 40 mg filmom obalené tablety
osimertinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 40 mg osimertinibu (vo forme mezylátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 x 1 filmom obalená tableta
28 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tagrisso 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

TAGRISSO 80 mg filmom obalené tablety
osimertinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 80 mg osimertinibu (vo forme mezylátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 x 1 filmom obalená tableta
28 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tagrisso 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

10 FILMOM OBALENÝCH TABLIET BLISTRE (S PERFORÁCIOU)
7 FILMOM OBALENÝCH TABLIET BLISTRE (S PERFORÁCIOU)

1. NÁZOV LIEKU

TAGRISSO 40 mg tablety
osimertinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

10 FILMOM OBALENÝCH TABLIET BLISTRE (S PERFORÁCIOU)
7 FILMOM OBALENÝCH TABLIET BLISTRE (S PERFORÁCIOU)

1. NÁZOV LIEKU

TAGRISSO 80 mg tablety
osimertinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

TAGRISSO 40 mg filmom obalené tablety TAGRISSO 80 mg filmom obalené tablety osimertinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je TAGRISSO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete TAGRISSO
3. Ako užívať TAGRISSO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TAGRISSO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je TAGRISSO a na čo sa používa

TAGRISSO obsahuje liečivo osimertinib, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteínkinázy, ktoré sa používajú na liečbu rakoviny. TAGRISSO sa používa na liečbu dospelých s typom rakoviny pľúc nazývanej „nemalobunkový karcinóm pľúc“. Ak sa vyšetrením preukáže, že vaša rakovina vykazuje určité zmeny (mutácie) v géne nazývanom „EGFR“ (receptor epidermálneho rastového faktora) a rozšírila sa do druhej časti vašich pľúc alebo do iných orgánov, je pravdepodobné, že vaša rakovina bude odpovedať na liečbu TAGRISSOM. TAGRISSO vám môžu predpísať:

- ako prvý liek, ktorý budete dostávať na liečbu vašej rakoviny; alebo
- za určitých okolností, ak vaša rakovina bola v minulosti liečená inými liekmi obsahujúcimi inhibítory proteínkinázy.

Ako TAGRISSO účinkuje

TAGRISSO účinkuje tak, že blokuje EGFR a môže pomôcť spomaliť alebo zastaviť rast vašej rakoviny pľúc. Môže tiež pomôcť zmenšiť veľkosť nádoru.

- Ak je TAGRISSO prvým liekom obsahujúcim inhibítory proteínkinázy, ktorý dostávate, znamená to, že vaša rakovina obsahuje poruchy v géne EGFR, napríklad „delécie exónu 19“ alebo „substitučné mutácie exónu 21“.
- Ak došlo k progresii (zhoršeniu) vašej rakoviny počas liečby inými liekmi obsahujúcimi inhibítory proteínkinázy, znamená to, že vaša rakovina obsahuje génovú poruchu nazývanú „T790M“. V dôsledku tejto poruchy iné lieky obsahujúce inhibítory proteínkinázy už nemusia účinkovať.

Ak máte akékoľvek otázky o účinku tohto lieku, alebo prečo vám bol predpísaný tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete TAGRISSO

Neužívajte TAGRISSO

- ak ste alergický (precitlivený) na osimertinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Ak si nie ste niečím istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako užíjete TAGRISSO.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať TAGRISSO, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru ak:

- ste trpeli zápalovým ochorením pľúc (stav nazývaný „intersticiálna choroba pľúc“),
- ste niekedy mali problémy so srdcom – váš lekár vás môže chcieť starostlivo sledovať,
- ste v minulosti mali problémy s očami.

Ak sa vás niektoré z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako užíjete tento liek.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak počas užívania tohto lieku:

- máte náhle ťažkosti s dýchaním spolu s kašľom alebo horúčkou.
- máte rozsiahle olupovanie kože.

Pre viac informácií pozri „Závažné vedľajšie účinky“ v časti 4.

Deti a dospievajúci

TAGRISSO sa u detí a dospievajúcich neskúmal. Tento liek nepodávajú deťom alebo dospievajúcim vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a TAGRISSO

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Toto zahŕňa aj rastlinné prípravky a lieky dostupné bez lekárskeho predpisu. Je to preto, že TAGRISSO môže ovplyvniť spôsob akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky môžu tiež ovplyvniť spôsob akým účinkuje TAGRISSO.

Predtým, ako začnete užívať TAGRISSO, povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liečiv:

Nasledujúce liečivá môžu znížiť priaznivý účinok TAGRISSA:

- fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital – používané na liečbu záchvatov alebo kŕčov,
- rifabutín alebo rifampicín – používané na liečbu tuberkulózy (TBC),
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie.

TAGRISSO môže ovplyvniť priaznivý účinok nasledujúcich liečiv a/alebo zosilniť vedľajšie účinky týchto liečiv:

- rosuvastatín - používaný na zníženie cholesterolu.
- perorálna hormonálna antikoncepcia - používaná na zabránenie tehotenstva.
- bosentan - používaný na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcach.
- efavirenz a etravirin - používaný na liečbu infekcií HIV/AIDS.
- modafinil - používaný pri poruchách spánku.

- dabigatran - používaný na zabránenie vzniku krvných zrazenín.
- digoxín - používaný pri nepravidelnom tepe srdca alebo iných problémoch so srdcom.
- aliskirén - používaný pri vysokom krvnom tlaku.

Ak užívate niektoré z liečiv uvedených vyššie, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať TAGRISSO. Váš lekár s vami prediskutuje možnosti vhodnej liečby.

Tehotenstvo – informácie pre ženy

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak počas liečby otehotníte, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či budete pokračovať v užívaní TAGRISSA.
- Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Ak ste v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu. Pozri nižšie „Antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov“.
- Ak plánujete otehotnieť po užití poslednej dávky tohto lieku, poraďte sa so svojim lekárom. Je to preto, že niektoré lieky môžu ostať vo vašom tele (pozrite rady o antikoncepcii nižšie).

Tehotenstvo – informácia pre mužov

- Ak vaša partnerka otehotnie počas vašej liečby týmto liekom, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Antikoncepcia – informácia pre ženy a mužov

Počas liečby musíte používať účinnú antikoncepciu.

- TAGRISSO môže interferovať s účinnosťou perorálnej hormonálnej antikoncepcie. Poradte sa so svojim lekárom o najvhodnejších metódach antikoncepcie.
- TAGRISSO môže prechádzať do ľudských spermií. Preto je dôležité, aby aj muži používali účinnú antikoncepciu.

Po ukončení liečby TAGRISSOM musíte tiež urobiť toto:

- **Ženy** – používajte antikoncepciu ešte 2 mesiace po ukončení liečby.
- **Muži** – používajte antikoncepciu ešte 4 mesiace po ukončení liečby.

Dojčenie

Počas užívania tohto lieku nedojčíte. Je to preto, že nie je známe riziko pre vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

TAGRISSO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Informácie týkajúce sa ďalších zložiek v tomto lieku

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej 40 mg alebo 80 mg tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať TAGRISSO

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

Aké množstvo užiť

- Odporúčaná dávka je 80 mg tableta každý deň.
- Ak je to nutné, váš lekár môže znížiť dávku na 40 mg tabletu každý deň.

Ako užívať

- TAGRISSO sa užíva ústami. Prehltnite celú tabletu a zapite ju vodou. Tabletú nedrviť, nedel'te ani nežuňte.
- TAGRISSO užíte každý deň v približne rovnakom čase.

- Tento liek môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak máte problém tabletu prehltnúť, môžete ju rozpustiť vo vode:

- Tabletu dajte do pohára.
- Pridajte 50 ml (asi dve tretiny pohára) neperlivej vody (bez bubliniek) – nepoužívajte žiadne iné tekutiny.
- Vodu miešajte dokým sa tableta nerozpustí na veľmi malé kúsky – tableta sa nerozpustí úplne.
- Pripravený roztok ihneď vypite.
- Aby ste sa ubezpečili, že ste užili celý liek, starostlivo vypláchnite pohár s 50 ml vody a obsah vypite.

Ak užijete viac TAGRISSA, ako máte

Ak ste užili viac, ako je vaša bežná dávka, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

Ak zabudnete užiť TAGRISSO

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď ako si spomeniete. Ak je však menej ako 12 hodín do vašej nasledujúcej dávky, zabudnutú dávku preskočte. Nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete užívať TAGRISSO

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom. Je dôležité užívať tento liek každý deň, tak dlho ako vám to lekár predpísal.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete nasledujúce závažné vedľajšie účinky:

- Náhle ťažkosti s dýchaním spolu s kašľom alebo horúčkou - toto môže byť prejav zápalu pľúc (stav nazývaný „intersticiálna choroba pľúc“). Väčšinu prípadov je možné vyliečiť, ale niektoré prípady končili smrťou. Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok, váš lekár môže chcieť ukončiť liečbu TAGRISSOM. Tento vedľajší účinok je častý: môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb.
- Ak vám začnú slziť oči, ak sa u vás objaví precitlivosť na svetlo, bolesť oka, začervenanie oka alebo sa vyskytnú zmeny vo videní. Tento vedľajší účinok je menej častý: môže postihovať 1 zo 100 osôb.
- Stevensov-Johnsonov syndróm, ktorý sa môže javiť ako červené terčovité alebo kruhové škvrny, často so stredovým pľuzgierom na trupe, olupovanie kože, vredy v ústach, v hrdle, v nose, na pohlavných orgánoch a očiach a môže im predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Tento vedľajší účinok je zriedkavý: môže postihovať 1 z 1 000 osôb. Pozri tiež časť 2.
- Terčovité lézie, predstavujúce kožné reakcie, ktoré vyzerajú ako prstence (podobné multififormnému erytému). Tento vedľajší účinok je menej častý: môže postihovať 1 zo 100 osôb.

Ak spozorujete závažné vedľajšie účinky uvedené vyššie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Hnačka – toto môže nastať počas liečby. Ak hnačka neprechádza, alebo sa stáva závažnejšou, povedzte to svojmu lekárovi.

- Problémy s kožou a nechtami – prejavy môžu zahŕňať bolesť, svrbenie, suchú kožu, vyrážku, sčervenanie okolo nechtov. Výskyt je pravdepodobnejší na miestach vystavených slnečnému žiareniu. Pomôcť môže pravidelné nanášanie hydratačných prípravkov na kožu a nechty. Ak sa vaše problémy s kožou alebo nechtami zhoršujú, povedzte to svojmu lekárovi.
- Stomatitída – zápal sliznice úst.
- Zníženie počtu určitých typov bielych krviniek (leukocytov, lymfocytov alebo neutrofilov) v krvi.
- Zníženie počtu krvných doštičiek v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať TAGRISSO

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie (EXP), ktorý je uvedený na fólii blistra a škatulke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nepoužívajte žiadne balenie, ktoré je poškodené alebo sú na ňom znaky neodbornej manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo TAGRISSO obsahuje

- Liečivo je osimertinib (vo forme mezylátu). Každá 40 mg filmom obalená tableta obsahuje 40 mg osimertinibu. Každá 80 mg filmom obalená tableta obsahuje 80 mg osimertinibu.
- Ďalšie zložky sú manitol, mikrokryštalická celulóza, čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza, stearyl-fumarát sodný, polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastenec, žltý oxid železitý, červený oxid železitý, čierny oxid železitý (pozri časť 2 „Informácie týkajúce sa ďalších zložiek v tomto lieku“).

Ako vyzerá TAGRISSO a obsah balenia

TAGRISSO 40 mg sa dodáva ako béžové, filmom obalené okrúhle a dvojvypuklé tablety, na jednej s označením “AZ” a “40” a na druhej strane bez označenia.

TAGRISSO 80 mg sa dodáva ako béžové, filmom obalené oválne a dvojvypuklé tablety, na jednej s označením “AZ” a “80” a na druhej strane bez označenia.

TAGRISSO sa dodáva v blistroch obsahujúcich 30 x 1 filmom obalenú tabletu, zabalených v škatulkách obsahujúcich 3 blistre s 10 tabletami.

TAGRISSO sa dodáva v blistroch obsahujúcich 28 x 1 filmom obalenú tabletu, zabalených v škatulkách obsahujúcich 4 blistre so 7 tabletami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.