

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAGRISSO 40 mg filmdragerade tabletter

TAGRISSO 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

TAGRISSO 40 mg tablett

Varje tablett innehåller 40 mg osimertinib (som mesylat).

TAGRISSO 80 mg tablett

Varje tablett innehåller 80 mg osimertinib (som mesylat).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,3 mg natrium i varje 40 mg tablett och 0,6 mg natrium i varje 80 mg tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

TAGRISSO 40 mg tablett

Beige, rund, bikonvex tablett i storleken 9 mm, märkt med "AZ" och "40" på ena sidan och den andra sidan är tom.

TAGRISSO 80 mg tablett

Beige, oval, bikonvex tablett i storleken 7,25 x 14,5 mm, märkt med "AZ" och "80" på ena sidan och den andra sidan är tom.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TAGRISSO som monoterapi är indicerat för:

- första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation.
- behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med TAGRISSO ska initieras av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Vid övervägande av insättning av TAGRISSO ska EGFR-mutationsstatus i tumör- eller plasmaprover vara fastställt genom användning av en validerad testmetod (se avsnitt 4.4)

Dosering

Den rekommenderade dosen är 80 mg osimertinib en gång om dagen fram till sjukdomsprogression eller icke tolererbar toxicitet.

Om en TAGRISSO-dos missas ska den tas så snart patienten upptäcker det, såvida det inte är mindre än 12 timmar till nästa dos.

TAGRISSO kan tas med eller utan mat vid samma tidpunkt varje dag.

Dosjusteringar

Dosjustering i form av dosuppehåll och/eller reducerad dos kan bli aktuellt baserat på patientens individuella säkerhet och tolerabilitet. Om en dosreduktion är nödvändig ska dosen reduceras till 40 mg en gång om dagen.

Rekommendationer för dosreduktion vid biverkningar anges i Tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar för TAGRISSO

Målorgan	Biverkning^a	Dosmodifiering
<i>Lunga</i>	ILD/pneumonit	Utsättning av TAGRISSO (se avsnitt 4.4)
<i>Hjärta</i>	QTc-intervall större än 500 ms vid minst två separata EKG	Utsättning av TAGRISSO tills QTc-intervallet är mindre än 481 ms eller en återgång till utgångsvärdet om utgångsvärdet på QTc är större än eller lika med 481 ms, och återta sedan behandlingen med en reducerad dos (40 mg)
	Förlängning av QTc-intervall med tecken/symtom på allvarlig arytmi	Permanent utsättning av TAGRISSO
<i>Övrigt</i>	Biverkning av grad 3 eller högre	Utsättning av TAGRISSO i upp till tre veckor
	Om en biverkning av grad 3 eller högre förbättras till grad 0-2 efter utsättning av TAGRISSO i upp till tre veckor	Behandlingen med TAGRISSO kan återupptas vid samma dos (80 mg) eller vid en lägre dos (40 mg)
	Om en biverkning av grad 3 eller högre inte förbättras till grad 0-2 efter utsättning av TAGRISSO i upp till tre veckor	Permanent utsättning av TAGRISSO

^a Obs! Intensiteten av kliniska biverkningar graderas enligt ”Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) version 4.0 från National Cancer Institute (NCI).

EKG: Elektrokardiogram, QTc: korrigerad QT-tid.

Särskilda populationer

Ingen dosjustering är nödvändig på grund av patientens ålder, kroppsvikt, kön, etnicitet eller rökningstatus (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på kliniska studier behövs inga dosjusteringar göras för patienter med lindrigt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. På likartat sätt, baserat på populationsfarmakokinetisk analys, rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin \leq övre gränsen för normalt [ULN] och aspartataminotransferas [ASAT] $>$ ULN eller totalt bilirubin $>$ 1 till 1,5 x ULN oavsett ASAT) eller måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin mellan 1,5 till 3 gånger ULN oavsett ASAT). Säkerhet och effekt för detta läkemedel har inte fastställts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Tills ytterligare data

blir tillgängliga rekommenderas inte användning av TAGRISSO hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på kliniska studier och populationsbaserad farmakokinetisk analys är inga dosjusteringar nödvändiga för patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Säkerhet och effekt för detta läkemedel har inte fastställts hos patienter med terminal njursvikt [kreatininclearance [CL_{cr}] mindre än 15 ml/min, beräknat enligt Cockcroft and Gault-ekvationen] eller som behandlas med dialys. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för TAGRISSO för barn eller ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning. Tabletten ska sväljas hel med vatten och den ska inte krossas, delas eller tuggas.

Om patienten inte kan svälja tabletten, kan tabletten först lösas upp i 50 ml icke kolsyrat vatten. Den ska släppas ner i vattnet, utan att krossas, röras tills den löses upp och sväljas omedelbart. Ytterligare ett halvt glas vatten ska tillsättas för att säkerställa att inga läkemedelsrester finns kvar i glaset och därefter omedelbart sväljas. Inga andra vätskor får tillsättas.

Om administrering via ventrikelsond är nödvändig ska samma process som ovan följas, men med 15 ml vatten till den första upplösningen och 15 ml vatten för sköljning av rester. Totalt ska 30 ml vätska administreras enligt anvisningarna från ventrikelsondens tillverkare, inklusive vattensköljningar. Den upplösta tabletten och icke upplösta rester ska administreras inom 30 minuter efter att tabletterna släpptes ned i vattnet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Johannesört ska inte användas tillsammans med TAGRISSO (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Utvärdering av EGFR-mutationsstatus

Vid övervägande om att använda TAGRISSO för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC är det viktigt att ett positivt EGFR-mutationsstatus är fastställt. Ett validerat mutationstest ska utföras på antingen tumör-DNA från ett vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaprov.

Endast robusta, pålitliga och känsliga tester med påvisad tillämplighet för fastställandet av EGFR-mutationsstatus från tumör-DNA (från ett vävnads- eller plasmaprov) ska användas.

Positiv bestämning av EGFR-mutationsstatus via antingen ett vävnadsbaserat eller ett plasmabaserat test indikerar lämplighet för behandling med TAGRISSO. Om ett plasmabaserat ctDNA-test används och resultatet är negativt rekommenderas dock, om möjligt, uppföljande analys med vävnadsprov på grund av potentialen för falska negativa resultat vid användning av ett plasmabaserat test.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

Allvarlig, livshotande eller dödlig interstitiell lungsjukdom eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit) har observerats hos patienter som behandlats med TAGRISSO i kliniska studier. De flesta fallen förbättrades eller gick helt tillbaka vid avbruten behandling. Patienter med en tidigare anamnes

av ILD, läkemedelsinducerad ILD, strålningspneumonit som krävde steroidbehandling eller tecken på kliniskt aktiv ILD var exkluderade från de kliniska studierna (se avsnitt 4.8).

Interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit) rapporterades hos 3,9 % och var dödliga för 0,4 % av de 1 142 patienter som fick TAGRISSO i FLAURA- och AURA-studierna. Förekomsten av ILD var 10,4 % hos patienter av japansk härkomst, 1,8 % hos patienter av asiatisk härkomst och 2,8 % hos patienter av icke-asiatisk härkomst (se avsnitt 4.8).

Noggrann bedömning av alla patienter med akut eller oförklarlig försämring av lungsymtom (dyspné, hosta, feber) bör göras för att utesluta ILD. Behandling med detta läkemedel bör avbrytas medan dessa symtom undersöks. Om ILD diagnostiseras ska TAGRISSO utsättas och lämplig behandling inledas enligt behov. Återinsättning av TAGRISSO bör övervägas endast efter noggrann nytta/risk-bedömning för den enskilde patienten.

Stevens-Johnsons syndrom

Sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats i samband med behandling med TAGRISSO.

Innan behandling påbörjas ska patienten informeras om tecken och symtom på SJS. Om tecken och symtom som tyder på SJS uppkommer bör TAGRISSO avbrytas eller omedelbart sättas ut.

Förlängning av QTc-intervall

Förlängning av QTc-intervall inträffar hos patienter som behandlas med TAGRISSO. Förlängning av QTc-intervall kan leda till en ökad risk för ventrikulära takyarytmier (t.ex. torsade de pointes) eller plötslig död. Inga arytmihändelser rapporterades i FLAURA- eller AURA-studierna (se avsnitt 4.8). Patienter med kliniskt betydelsefulla abnormiteter i rytm och retledningssystem uppmätt vid EKG i vila (t.ex. QTc-intervall större än 470 ms) exkluderades från dessa studier (se avsnitt 4.8).

Om möjligt ska användning av osimertinib undvikas hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom. Periodisk övervakning med elektrokardiogram (EKG) och elektrolyter ska övervägas hos patienter med kronisk hjärtsvikt, elektrolytabnormiteter eller hos patienter som tar läkemedel som dokumenterat förlänger QTc-intervallet. Behandlingen bör sättas ut hos patienter som utvecklar ett QTc-intervall som är större än 500 ms på minst två separata EKG tills QTc-intervallet är mindre än 481 ms eller återgår till utgångsvärdet om QTc-intervallet är större än eller lika med 481 ms. Återuppta sedan TAGRISSO-behandlingen med en reducerad dos enligt anvisningarna i Tabell 1. Osimertinib ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar förlängning av QTc-intervall i kombination med något av följande: torsade de pointes, polymorf ventrikeltakykardi eller tecken/symtom på allvarlig arytm.

Förändringar i hjärtats kontraktilitet

Under kliniska studier uppkom sänkningar av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) som var större än eller lika med 10 %, sänkning till mindre än 50 % uppkom hos 3,9 % (35/908) av patienterna som behandlades med TAGRISSO och hade fått en LVEF-bedömning vid utgångsläget och minst en uppföljning. För patienter med hjärtriskfaktorer och de med tillstånd som kan påverka LVEF, bör man överväga hjärtövervakning, inklusive en bedömning av LVEF vid utgångsläget och under behandling. För patienter som utvecklar relevanta hjärttecken/symtom under behandling, bör man överväga hjärtövervakning inklusive LVEF-bedömning.

Hornhinneinflammation (keratit)

Hornhinneinflammation (keratit) rapporterades hos 0,7 % (n=8) av de 1 142 patienterna som behandlades med TAGRISSO i FLAURA- och AURA-studierna. Patienter med tecken och symtom som tyder på hornhinneinflammation (keratit), t.ex. akut eller förvärrad: ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller röda ögon bör genast remitteras till en ögonspecialist (se avsnitt 4.2, tabell 1).

Ålder och kroppsvikt

Äldre patienter (> 65 år) eller patienter med låg kroppsvikt (< 50 kg) kan ha större risk att utveckla biverkningar av grad 3 eller högre. Nära övervakning rekommenderas hos dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg-tablett eller 80 mg-tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Starka CYP3A4-inducerare kan minska exponeringen av osimertinib. Osimertinib kan öka exponeringen av bröstcancerresistent protein (BCRP) och P-glykoprotein (P-gp)-substrat.

Aktiva ämnen som kan öka osimertinibkoncentrationen i plasma

In vitro-studier har visat att fas I-metabolismen av osimertinib huvudsakligen sker via CYP3A4 och CYP3A5. I en klinisk farmakokinetisk studie med patienter visade samadministrering med 200 mg itrakonazol (en stark CYP3A4-hämmare) två gånger om dagen ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen av osimertinib (området under kurvan [AUC] ökade med 24 % och C_{max} minskade med 20 %). Därför är det inte troligt att CYP3A4-hämmare påverkar exponeringen av osimertinib. Ytterligare katalyserande enzymer har inte identifierats.

Aktiva ämnen som kan minska osimertinibkoncentrationerna i plasma

I en klinisk farmakokinetisk studie med patienter reducerades AUC vid steady-state för osimertinib med 78 % vid samadministrering med rifampicin (600 mg dagligen i 21 dagar). På liknande sätt minskade exponeringen för metaboliten AZ5104 med 82 % för AUC och med 78 % för C_{max} . Rekommendationen är att samtidig användning av starka CYP3A-inducerare (t.ex. fenytoin, rifampicin och karbamazepin) och TAGRISSO bör undvikas. Måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) kan också minska exponeringen för osimertinib och ska användas med försiktighet eller undvikas när så är möjligt. Det finns inga kliniska data tillgängliga för att rekommendera en dosjustering av TAGRISSO. Samtidig användning av johannesört är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Effekt av magsyrereducerande aktiva ämnen på osimertinib

I en klinisk farmakokinetisk studie resulterade samadministrering av omeprazol inte i kliniskt relevanta förändringar i osimertinibexponeringar. Medel som påverkar magsäckens pH kan användas samtidigt med TAGRISSO utan några restriktioner.

Aktiva ämnen vars plasmakoncentrationer kan ändras av TAGRISSO

Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib en kompetitiv hämmare av BCRP-transportörer.

I en klinisk farmakokinetisk studie visade samadministrering av TAGRISSO och rosuvastatin (känsligt BCRP-substrat) att AUC och C_{max} för rosuvastatin ökade med 35 % respektive 72 %. Patienter under behandling med TAGRISSO som samtidigt intar läkemedel vars fördelning är beroende av BCRP och som uppvisar ett smalt terapeutiskt index bör övervakas noga avseende tecken på ändrad tolerabilitet för det samtidigt administrerade läkemedlet som ett resultat av ökad exponering under behandlingstiden med TAGRISSO (se avsnitt 5.2).

I en klinisk farmakokinetisk studie med samadministrering av TAGRISSO och simvastatin (känsligt CYP3A4-substrat) minskade AUC och C_{max} för simvastatin med 9 % respektive 23 %. Dessa förändringar är små och troligtvis utan klinisk signifikans. Sannolikheten för kliniska farmakokinetiska interaktioner med CYP3A4-substrat är låg. En risk för minskad exponering för hormonella preventivmedel kan inte uteslutas.

I en klinisk pregnane X receptor (PXR) interaktionsstudie med samadministrering av TAGRISSO och fexofenadin (P-gp substrat) ökade AUC och C_{max} för fexofenadin med 56 % (90 % KI 35, 79) och

76 % (90 % KI 49, 108) efter en singeldos och 27 % (90 % KI 11, 46) och 25 % (90 % KI 6, 48) vid steady state. Patienter som samtidigt tar läkemedel med disposition beroende av P-gp och med smalt terapeutisk index (t.ex. digoxin, dabigatran, aliskiren) bör noggrant övervakas för tecken på förändrad tolerans som en följd av ökad exponering vid samtidig behandling med TAGRISSO (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska uppmanas att undvika graviditet medan de står på behandling med TAGRISSO. Patienter ska uppmanas att använda effektiva preventivmedel under följande perioder efter avslutad behandling med detta läkemedel: minst två månader för kvinnor och fyra månader för män. En risk för minskad exponering för hormonella preventivmedel kan inte uteslutas.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av osimertinib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (embryoletalitet, minskad fostertillväxt och neonatal död, se avsnitt 5.3). Baserat på dess verkningsmekanism och prekliniska data kan osimertinib orsaka skada på fostret när det ges till en gravid kvinna. TAGRISSO bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med osimertinib.

Amning

Det är okänt om osimertinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om osimertinib eller dess metaboliter utsöndras i mjölk från djur. Osimertinib och dess metaboliter upptäcktes dock i diande valpar och negativa effekter sågs på valparnas tillväxt och överlevnad (se avsnitt 5.3). En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med TAGRISSO.

Fertilitet

Det finns inga data om hur TAGRISSO påverkar fertilitet hos människa. Resultat från djurstudier har visat att osimertinib kan påverka hanars och honors reproduktionsorgan och kan försämra fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TAGRISSO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Studier av EGFR-mutationspositiva NSCLC-patienter

Data som beskrivs nedan återger exponeringen för TAGRISSO hos 1 142 patienter med EGFR-mutationspositiv icke-småcellig lungcancer. Dessa patienter fick TAGRISSO 80 mg dagligen i två randomiserade fas 3-studier (FLAURA, första linjen, samt AURA3, endast andra linjen), i två singelarmsstudier (AURAex och AURA2, andra linjen eller senare) och i en fas 1-studie (AURA1, första linjen eller senare) (se avsnitt 5.1). De flesta biverkningarna var av grad 1 eller 2. De vanligaste observerade biverkningarna hos patienter som fått TAGRISSO var diarré (49 %) och hudutslag (47 %). Biverkningar av grad 3 och grad 4 som observerades i båda studierna var 9,7 % respektive 0,9 %. Hos patienter som behandlades med TAGRISSO 80 mg en gång om dagen gjordes dosreduceringar på grund av biverkningar hos 2,1 % av patienterna. Utsättningen på grund av biverkningar var 4,3 %.

Patienter med en anamnes av ILD, läkemedelsinducerad ILD, strålningspneumonit som krävde steroidbehandling, eller evidens för kliniskt aktiv ILD exkluderades från kliniska studier. Patienter med kliniskt viktiga avvikelser i rytm och överledning, uppmätt med vilo-EKG (elektrokardiogram) (t.ex. QTc-intervall som översteg 470 ms) exkluderades från dessa studier. Patienter utvärderades avseende LVEF vid screening och därefter var tolfte vecka.

Tabellista med biverkningar

Om möjligt har biverkningarna delats in i frekvenskategorierna i tabell 2 baserat på incidensen av jämförbara biverkningsrapporter i en poolad datauppsättning från de 1 142 EGFR-mutationspositiva NSCLC-patienterna som fått TAGRISSO 80 mg dagligen i studierna FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 och AURA1.

Biverkningar är listade enligt organklass i MedDRA. Inom varje organklass rangordnas de läkemedelsrelaterade biverkningarna efter frekvens, med de vanligast förekommande biverkningarna först. Inom varje frekvensgrupp presenteras de läkemedelsrelaterade biverkningarna i ordningsföljd efter minskande allvarlighetsgrad. Dessutom baseras motsvarande frekvenskategori för varje biverkning på CIOMS III-konventionen och definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Biverkningar som rapporterats i FLAURA- och AURA-studier^a

MedDRA-organklass	MedDRA-term	CIOMS-beskrivning/total frekvens (alla CTCAE-grader) ^b	Frekvens av CTCAE-grad 3 eller högre
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Interstitiell lungsjukdom ^c	Vanliga (3,9 %) ^d	1,5 %
	Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga (49 %)
	Stomatit	Mycket vanliga (20 %)	1,2 % 0,2 %
Ögon	Hornhinneinflammation (keratit) ^e	Mindre vanliga (0,7 %)	0,1 %
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^f	Mycket vanliga (47 %)	0,9 %
	Torr hud ^g	Mycket vanliga (33 %)	0,1 %
	Paronyki ^h	Mycket vanliga (31 %)	0,3 %
	Pruritus ⁱ	Mycket vanliga (17 %)	0,1 %
	Erythema multiforme ^j	Mindre vanliga (0,35 %)	0
	Stevens-Johnsons syndrom ^k	Sällsynta (0,02 %)	
Undersökningar	Förlängt QTc-intervall ^l	Mindre vanliga (0,9 %)	

MedDRA-organklass	MedDRA-term	CIOMS-beskrivning/total frekvens (alla CTCAE-grader) ^b	Frekvens av CTCAE-grad 3 eller högre
(Fynd baserade på testresultat presenterade som CTCAE-gradskiftningar)	Minskat antal trombocyter ^m	Mycket vanliga (54 %)	1,6 %
	Minskat antal leukocyter ^m	Mycket vanliga (68 %)	1,5 %
	Minskat antal lymfocyter ^m	Mycket vanliga (67 %)	7,2 %
	Minskat antal neutrofiler ^m	Mycket vanliga (35 %)	4,1 %

^a Kumulativa data från FLAURA- och AURA-studier (AURA3, AURAex, AURA2 och AURA1). Endast biverkningar hos patienter som erhållit minst en dos av TAGRISSO som randomiserad behandling inkluderas.

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

^c Innefattar fall rapporterade inom de grupperade termerna: interstitiell lungsjukdom och pneumonit.

^d Fem CTCAE-fall av grad 5 (dödlig) rapporterades.

^e Innefattar fall rapporterade inom de grupperade termerna: hornhinneinflammation (keratit), punktat hornhinneinflammation (keratit), korneal erosion, korneal epiteldefekt.

^f Innefattar fall rapporterade inom de grupperade termerna för biverkningar med utslag: utslag, spridda utslag, erytematösa utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, pustulösa utslag, utslag med klåda, vesikulära utslag, follikulära utslag, erytem, follikulit, akne, dermatit, akneliknande dermatit, läkemedelsutslag och huderosion.

^g Innefattar fall rapporterade inom de grupperade termerna: torr hud, hudsprickor, xeros, eksem och xeroderma.

^h Innefattar fall rapporterade inom de grupperade termerna: nagelbäddssjukdom, nagelbäddsinflammation, nagelbäddsinfektion, nagelmissfärgning, nagelpigmentering, nagelsjukdom, nageltoxicitet, nageldystrofi, nagelinfektion, nagelränder, onykali, onykolas, onykols, nagelavlossning, onykomalaci och paronyki.

ⁱ Innefattar fall rapporterade inom de grupperade termerna: pruritus, generaliserad pruritus, pruritus i ögonlocket.

^j Erythema multiforme rapporterades hos fyra av de 1142 patienterna i AURA och FLAURA studierna. Erythema multiforme har även rapporterats efter godkännande, bl a 7 fall i en övervakningsstudie utförd efter godkännande (N=3578).

^k En händelse rapporterades i en studie utförd efter godkännande och frekvensen har härletts från FLAURA- och AURA-studierna och från studien utförd efter godkännande (N=4720).

^l Representerar förekomsten av patienter som hade en QTcF-förlängning >500 ms.

^m Representerar förekomsten baserat på laboratorievärden, inte på rapporterade biverkningar.

Säkerhetsfynden i singelarms-, fas 2-studierna AURAex och AURA2 var i allmänhet förenliga med de som observerades i TAGRISSO-armen i AURA3. Ingen ytterligare eller oväntad toxicitet har observerats och biverkningar har listats enligt typ, svårighetsgrad och frekvens.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

I FLAURA- och AURA-studierna var förekomsten av ILD 10,4 % hos patienter av japansk etnicitet, 1,8 % hos patienter av icke-japansk asiatisk etnicitet och 2,8 % hos icke-asiatiska patienter. Mediantiden till debut av ILD eller ILD-liknande biverkningar var 85 dagar (se avsnitt 4.4).

Förlängning av QTc-intervall

Av de 1142 patienterna i FLAURA- och AURA-studierna som behandlades med TAGRISSO 80 mg fastställdes att 0,9 % av patienterna (n=10) hade ett QTc som var större än 500 ms, och 3,6 % av patienterna (n=41) hade en ökning från utgångsvärdet av QTc som var större än 60 ms. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analys med TAGRISSO förutspådde en koncentrationsberoende ökning av förlängning av QTc-intervall. Inga QTc-relaterade arytmier observerades i FLAURA- eller AURA-studierna (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Gastrointestinala effekter

I FLAURA- och AURA-studierna rapporterades diarré hos 49 % av alla patienter av vilka 39 % var Grad 1-händelser, 8,0 % Grad 2 och 1,2 % Grad 3; inga Grad 4 eller 5-händelser har rapporterats. Dosreducering krävdes för 0,2 % av patienterna och avbruten dosering för 1,4 % av patienterna. En händelse (0,1 %) ledde till utsättning av läkemedlet. I FLAURA och AURA3 var mediantiden till gastrointestinala effekter 19 respektive 22 dagar och mediandurationen av Grad 2-händelser var 19 respektive 6 dagar.

Hematologiska händelser

Tidiga minskningar av medianantalet leukocyter, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter vid laboratorieanalys har observerats hos patienter som behandlas med TAGRISSO. Antalet stabiliserades med tiden och kvarstod sedan på en nivå som översteg det nedre normalvärdet. Biverkningar i form av leukopeni, lymfopeni, neutropeni och trombocytopeni har rapporterats. De flesta av dessa var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad och föranledde inte dosuppehåll.

Äldre

I FLAURA och AURA3 (N=1 142) var 43 % av patienterna 65 år eller äldre, och 13 % var 75 år eller äldre. Jämfört med yngre deltagare (< 65 år) hade fler deltagare ≥ 65 år rapporterade biverkningar som ledde till dosmodifikationer av TAGRISSO (dosuppehåll eller dosminskningar) (13,4 % kontra 7,6 %). Typen av rapporterade biverkningar var liknande oavsett ålder. Äldre patienter rapporterade fler biverkningar av grad 3 eller högre jämfört med yngre patienter (13,4 % kontra 9,3 %). Inga övergripande skillnader i klinisk effekt observerades mellan äldre och yngre patienter. Ett överensstämmande mönster med avseende på säkerhets- och effektresultat observerades i analysen av AURA Fas 2-studierna.

Låg kroppsvikt

Patienter med låg kroppsvikt (< 50 kg) som fick TAGRISSO 80 mg rapporterade en högre frekvens biverkningar av grad 3 eller högre än patienter med högre kroppsvikt (≥ 50 kg) (52 % mot 35 %) och QTc-förlängning (14 % mot 4 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska prövningar med TAGRISSO behandlades ett begränsat antal patienter med dagliga doser på upp till 240 mg utan att allvarliga och dosbegränsande biverkningar kunde observeras. I dessa studier upplevde patienter som behandlades med TAGRISSO i dagliga doser på 160 mg och 240 mg en högre frekvens och allvarlighetsgrad av ett antal typiska EGFR TKI-relaterade biverkningar (primärt diarré och hudutslag) jämfört med patienter som fått en dos på 80 mg. Det finns begränsad erfarenhet av oavsiktliga överdoser hos människa. Alla fallen var isolerade händelser där patienter hade tagit en extra daglig dos av TAGRISSO av misstag, utan att något fall resulterade i kliniska konsekvenser.

Det finns ingen specifik behandling vid en eventuell TAGRISSO-överdosering. I fall av misstänkt överdosering bör TAGRISSO utsättas och symtomatisk behandling inledas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare; ATC-kod: L01XE35.

Verkningsmekanism

Osimertinib är en tyrosinkinashämmare (TKI). Det är en irreversibel hämmare av epidermala tillväxtfaktorreceptorer (EGFR) med sensibiliserande mutationer (EGFRm) samt den TKI-resistenta mutationen T790M.

Farmakodynamisk effekt

In vitro-studier har det påvisats att osimertinib har hög potens och hämmande aktivitet mot EGFR över ett intervall av alla kliniskt relevanta EGFR-sensibiliserande muterade cellinjer och T790M-muterade cellinjer för icke småcellig lungcancer (NSCLC) (IC_{50} från 6 nM till 54 nM mot phospho-EGFR). Detta leder till hämrad celltillväxt, samtidigt som osimertinib visar signifikant mindre aktivitet mot EGFR i cellinjer av vildtyp (IC_{50} från 480 nM till 1,8 μ M mot phospho-EGFR). *In vivo* oral administration av osimertinib ledde till tumörkrampning i både EGFRm och T790M NSCLC xenograft och transgena lungtumörmodeller i möss.

Hjärtelektrofysiologi

TAGRISOs effekt på förlängning av QTc-intervall utvärderades hos 210 patienter som fick osimertinib 80 mg dagligen i AURA2. En EKG-serie genomfördes efter en engångsdos samt vid steady-state för att utvärdera effekten av osimertinib på QTc-intervall. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analys förutspådde en läkemedelsrelaterad förlängning av QTc-intervall vid 80 mg på 14 ms med en övre gräns på 16 ms (90 % KI).

Klinisk effekt och säkerhet

Tidigare obehandlad EGFR-mutationspositiv lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC – FLAURA

Effekten och säkerheten för TAGRISSO vid behandling av patienter med EGFR-mutationspositiv lokalt avancerad, ej lämplig för kurativ kirurgi eller strålbehandling, eller metastaserad NSCLC, som inte tidigare erhållit systemisk behandling för avancerad sjukdom, påvisades i en randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll (FLAURA). Patienternas tumörvävnadsprover måste ha en av de två vanliga EGFR-mutationerna som man vet har samband med EGFR TKI-sensitivitet (Ex19del eller L858R), identifierad genom lokal eller central testning.

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen TAGRISSO (n=279, 80 mg peroralt en gång dagligen) eller EGFR TKI-komparator (n=277; gefitinib 250 mg peroralt en gång dagligen eller erlotinib 150 mg peroralt en gång dagligen). Randomiseringen stratifierades efter EGFR-mutationstyp (Ex19del eller L858R) och etnicitet (asiatisk eller icke-asiatisk). Patienterna behandlades med studieläkemedel tills de utvecklade intolerans mot behandlingen, eller tills prövaren bedömde att patienten inte längre hade någon klinisk nytta. Patienter som fick EGFR TKI-komparator tilläts byta till en öppen behandling med TAGRISSO efter progression under förutsättning att de lämnade tumörproverna var positiva för T790M-mutation. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning.

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen för den totala studiepopulationen var som följer: medianålder 64 år (intervall 26-93 år), ≥ 75 år (14 %), kvinnor (63 %), vita (36 %), asiater (62 %), aldrig rökt (64 %), WHO (Världshälsoorganisationen) -funktionsstatus 0 eller 1 (100 %), metastaserad skelettsjukdom (36 %), extra-torakala visceral metastaser (35 %), CNS-metastaser (21 %, identifierade per; CNS-lesionsställe vid baslinjen, medicinsk anamnes, och/eller tidigare operation, och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser).

TAGRISSO gav en kliniskt betydelsefull och statistiskt signifikant förbättring av PFS i jämförelse med EGFR TKI-komparatorn (medianvärde 18,9 månader respektive 10,2 månader, HR=0,46, 95 % KI: 0,37; 0,57; $P<0,0001$). Effekteresultat från FLAURA enligt prövarens bedömning sammanfattas i tabell 3 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 1. Den slutliga analysen av total överlevnad (OS, 58 % mognad) visade en statistiskt signifikant förbättring med en HR på 0,799 (95,05 % KI: 0,641; 0,997) och en kliniskt betydelsefull förlängning av median överlevnadstid hos patienter randomiserade till TAGRISSO jämfört med EGFR TKI-komparatorn (tabell 3 och figur 2). En större andel av patienterna som fick TAGRISSO levde efter 12, 18, 24 och 36 månader (89 %, 81 %, 74 % respektive 54 %) jämfört med patienterna som fick EGFR TKI-komparatorn (83 %, 71 %, 61 %, 48 % respektive 36 %).

59 % respektive 44 %). Analys av effektmått efter progression visade att nyttan vad gällde PFS kvarstod i efterföljande behandlingslinjer.

Tabell 3. Effektnytt i FLAURA enligt prövarens bedömning

Effektparameter	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib) (N=277)
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser (vid 62 % mognad)	136 (49)	206 (74)
Median, månader (95 % KI)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95 % KI); p-värde	0,46 (0,37; 0,57); P < 0,0001	
Total överlevnad		
Antal dödsfall, (vid 58 % mognad)	155 (56)	166 (60)
Median-OS i månader (95 % KI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95,05 % KI); p-värde	0,799 (0,641; 0,997); P=0,0462 [†]	
Objektiv responsfrekvens*¹		
Antal responders (n), responsfrekvens (95 % KI)	223 80 % (75, 85)	210 76 % (70, 81)
Oddsquot (95 % KI); p-värde	1,3 (0,9; 1,9); P=0,2421	
Responsens varaktighet (DoR)*		
Median, månader (95 % KI)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
Andra PFS efter inledning av första efterföljande behandling (PFS2)		
Antal patienter med en andra progression (%)	73 (26)	106 (38)
Median PFS2, månader (95 % KI)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,0; NC)
HR (95 % KI); p-värde	0,58 (0,44; 0,78); P=0,0004	
Tid från randomisering till första efterföljande behandling eller död (TFST)		
Antal patienter som fick en första efterföljande behandling eller avled (%)	115 (41)	175 (63)
Median-TFST, månader (95 % KI)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (95 % KI); p-värde	0,51 (0,40; 0,64); P<0,0001	
Tid från randomisering till andra efterföljande behandling eller död (TSST)		

Antal patienter som fick en andra efterföljande behandling eller avled (%)	75 (27)	110 (40)
Median-TSST, månader (95 % KI)	NC (NC; NC)	25,9 (20,0; NC)
HR (95 % KI); p-värde	0,60 (0,45; 0,80); P=0,0005	

HR=riskkvot (Hazard Ratio); KI=konfidensintervall; NC=ej möjligt att beräkna

Resultat för PFS, ORR, DoR och PFS2 baseras på RECIST prövarbedömning

Baseras på obekräftad respons

Medianuppföljningstiden var 15,0 månader för patienter som fick TAGRISSO och 9,7 månader för patienter som fick EGFR TKI-komparator

Medianuppföljningstiden för överlevnad var 35,8 månader för patienter som fick TAGRISSO och 27,0 månader för patienter som fick EGFR TKI-komparator.

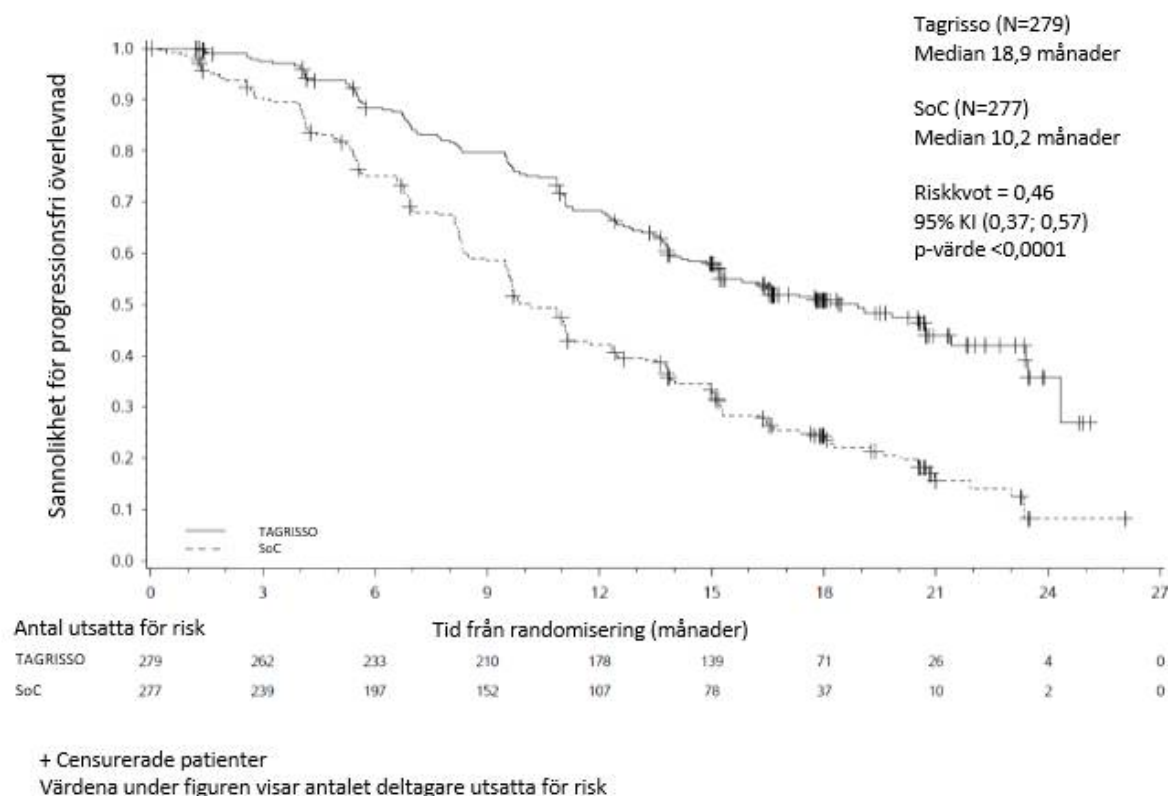
Sista datum för datainsamling för PFS, ORR, DoR, PFS2, TEST och TSST var 12 juni 2017. Sista datum för datainsamling för OS var 25 juni 2019.

En HR < 1 är till fördel för TAGRISSO, en oddskvot > 1 är till fördel för TAGRISSO

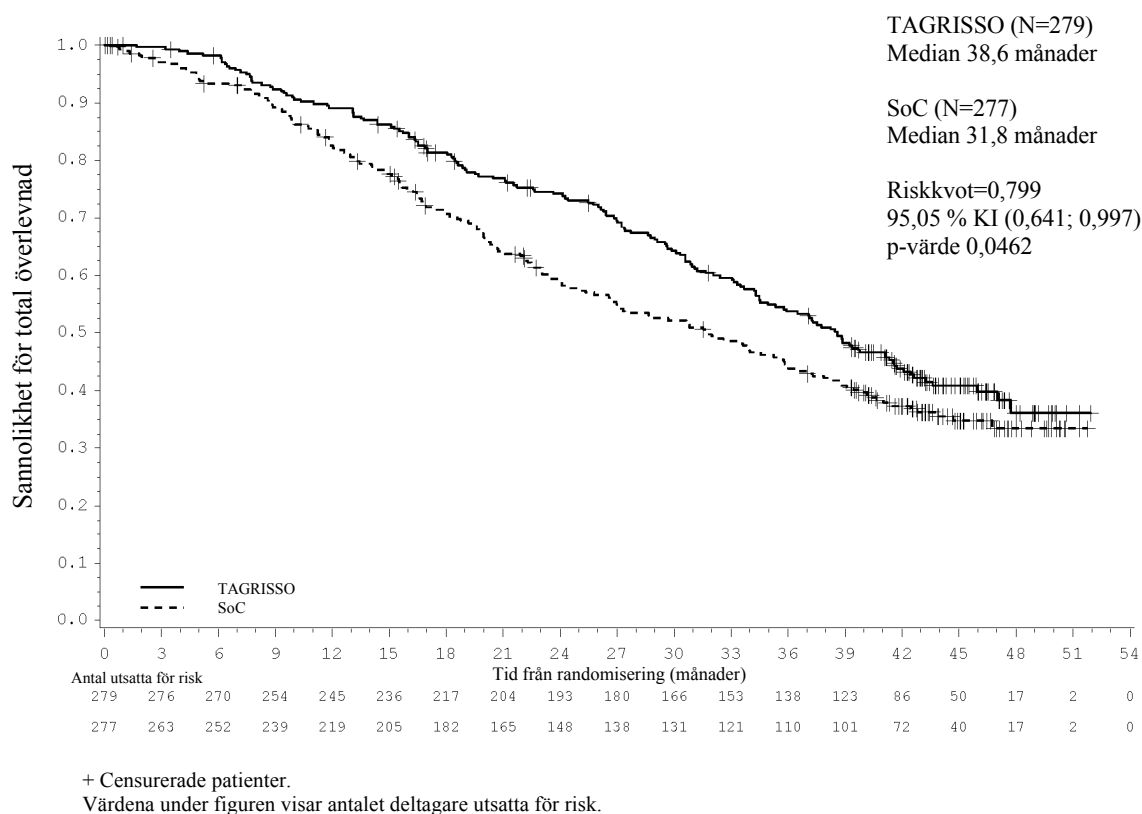
† Justerat för en interimanalys (25 % mognad), ett p-värde på < 0,0495 krävdes för statistisk signifikans

¹ ORR-resultat enligt blindad oberoende central granskning (BICR) stämde överens med resultaten från prövarens bedömning; ORR enligt BICR-bedömning var 78 % (95 % KI:73; 83) för TAGRISSO och 70 % (95 % KI:65; 76) för EGFR TKI-komparatorn.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning i FLAURA



Figur 2. Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad i FLAURA



PFS-fördelen med TAGRISSO jämfört med EGFR TKI-komparatorn sågs i alla fördefinierade subgrupper som analyserades, såsom etnicitet, ålder, kön, rökningshistorik, CNS-metastastatus vid studiestarten och EGFR-mutation (exon 19-deletion eller L858R).

Effektdata avseende CNS-metastaser i FLAURA-studien

Patienter med CNS-metastaser som inte krävde steroider och med stabilt neurologiskt status i minst två veckor efter avslutad definitiv behandling och steroider var kvalificerade att randomiseras till FLAURA-studien. Av 556 patienter hade 200 patienter tillgänglig hjärnröntgen från baslinjen. En BICR-bedömning av dessa undersökningar resulterade i en subgrupp om 128/556 patienter (23 %) med CNS-metastaser och dessa data sammanfattas i tabell 4. CNS-effekt enligt RECIST v1.1 i FLAURA visade på en statistiskt signifikant förbättring av CNS-PFS (HR=0,48, 95 % KI 0,26; 0,86; p=0,014).

Tabell 4. CNS-effekt enligt BICR hos patienter med CNS-metastaser påvisade med hjärnröntgen vid baslinjen i FLAURA

Effektparameter	TAGRISSO N=61	EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib) N=67
CNS-progressionsfri överlevnad¹		
Antal händelser (%)	18 (30)	30 (45)
Median, månader (95 % KI)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
HR (95 % KI); p-värde	0,48 (0,26; 0,86); P=0,014	
CNS-progressionsfri och vid liv efter 6 månader (%) (95 % KI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
CNS-progressionsfri och vid liv efter 12 månader (%) (95 % KI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

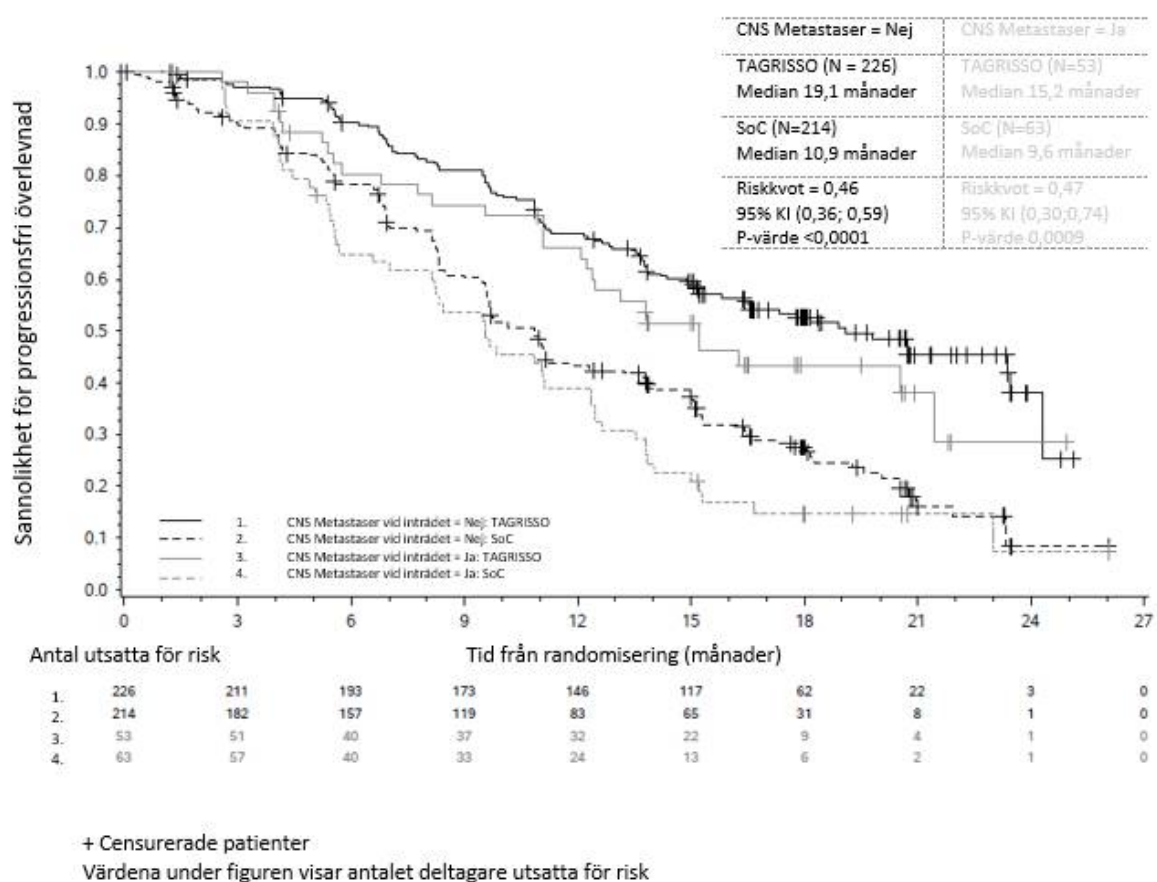
HR= riskkvot (Hazard Ratio); KI=konfidensintervall, NC=ej möjligt att beräkna

En HR < 1 är till fördel för TAGRISSO, en oddskvot på >1 är till fördel för TAGRISSO

¹ CNS-PFS bedömd enligt RECIST v1.1 av CNS BICR (mätbara och icke-mätbara CNS-lesioner vid baslinjen enligt BICR) n=61 för TAGRISSO och n=67 för EGFR TKI-komparator; behandlingssvaren är obekräftade

En förspecifierad PFS-subgruppsanalys baserad på CNS-metastasstatus (identifierat per; CNS-lesionsställe vid baslinjen, medicinsk anamnes, och/eller tidigare operation, och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser) vid studiestarten utfördes i FLAURA och visas i figur 3. Oavsett CNS-lesionsstatus vid studiestarten uppvisade patienterna i TAGRISSO-armen en bättre effekt än patienterna i EGFR TKI-komparatorarmen och antalet patienter med nya CNS-lesioner var färre i TAGRISSO-armen än i EGFR TKI-komparatorarmen (TAGRISSO, 11/279 [3,9 %] jämfört med EGFR TKI-komparator, 34/277 [12,3 %]). I subgruppen med patienter utan CNS-lesioner vid baslinjen var antalet nya CNS-lesioner färre i TAGRISSO-armen än i EGFR TKI-komparatorarmen (7/226 [3,1 %] respektive 15/214 [7,0 %]).

Figur 3. Total PFS enligt prövarens bedömning baserat på status av CNS-metastaser vid inträdet i studien, Kaplan-Meier-kurvor (fullständig analysuppsättning) i FLAURA



Patientrapporterat utfall (PRO)

Patientrapporterade symtom och hälsorelaterad livskvalitet (HRQL) samlades in elektroniskt med användning av EORTC QLQ-C30 och dess lungcancermodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 administrerades en gång i veckan under de första 6 veckorna, därefter var 3:e vecka före och efter progression. C30 bedömdes var 6:e vecka före och efter progression. Vid baslinjen observerades inga skillnader vad gällde patientrapporterade symtom, funktion eller HRQL mellan TAGRISSO-armen och EGFR TKI-komparatorarmen (gefitinib eller erlotinib). Ifyllnadsgraden under de första nio månaderna var generellt hög ($\geq 70\%$) och lika i båda armarna.

Analys av viktiga lungcancersymtom

Data insamlade från baslinjen till månad 9 visade samma förbättring i TAGRISSO- och EGFR TKI-komparatorgrupperna för de fem förspecificerade primära PRO-symtomen (hosta, dyspné, bröstsmärtor, trötthet och minskad aptit) där förbättringen av hosta uppnådde den fastställda kliniskt relevanta brytpunkten. Fram till månad 9 sågs inga kliniskt meningsfulla skillnader i patientrapporterade symtom mellan TAGRISSO- och EGFR TKI-komparatorgrupperna (bedömt som en skillnad på ≥ 10 poäng).

Analys av förbättring av HRQL och fysisk funktionsförmåga

Båda grupperna rapporterade likartade förbättringar inom de flesta funktionsdomänerna och för globalt hälsostatus/HRQL, vilket visar tyder på att patienternas allmänna hälsa förbättrades. Fram till månad 9 sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader mellan TAGRISSO- och EGFR TKI-komparatorgrupperna vad gällde funktionsförmåga eller HRQL

Förbehandlade T790M-positiva NSCLC-patienter-AURA3

Effekten och säkerheten för TAGRISSO för behandlingen av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande T790M-NSCLC vilkas sjukdom har progredierat under eller efter EGFR TKI-behandling, påvisades i en randomiserad, öppen fas 3-studie med aktiv kontroll (AURA3). Alla patienter måste ha EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC som identifierats med Cobas EGFR-mutationstest utförd i ett centrallaboratorium före randomisering. T790M-mutationsstatus bedömdes även med ctDNA extraherat från ett plasmaproov som togs under screening. Primärt effektresultat var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning. Ytterligare effektmått inkluderade ORR, DoR och total överlevnad (OS) enligt prövarens bedömning.

Patienter randomiserades i förhållandet 2:1 (TAGRISSO:platinabaserad dubbel kemoterapi) till att få TAGRISSO (n=279) eller platinabaserad dubbel kemoterapi (n=140). Randomisering stratifierades enligt etnicitet (asiatisk och icke-asiatisk). Patienter i TAGRISSO-armen fick TAGRISSO 80 mg oralt en gång dagligen tills de utvecklade intolerans mot behandlingen, eller tills prövaren bedömde att patienten inte längre hade någon klinisk nytta. Kemoterapi bestod av pemetrexed 500 mg/m² med karboplatin AUC5 eller pemetrexed 500 mg/m² med cisplatin 75 mg/m² på dag 1 i varje 21-dagarscykel i upp till 6 cykler. Patienter vilkas sjukdom inte hade progredierat efter fyra cykler med platinabaserad kemoterapi kan få underhållsbehandling med pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m² på dag 1 i varje 21-dagarscykel). Patienter i kemoterapiarmen som hade objektiv progression på röntgen (enligt prövaren och bekräftat av oberoende central bildgranskning) fick möjlighet att påbörja behandling med TAGRISSO.

Demografiska och sjukdomskännetecken av den totala studiepopulationen vid baslinjen: medianålder 62, ≥ 75 år (15 %), kvinnor (64 %), vita (32 %), asiater (65 %), aldrig rökta (68 %), WHO-funktionsstatus 0 eller 1 (100 %). Femtiofyra procent (54 %) av patienterna hade extra-torakala visceral metastaser, däribland 34 % med CNS-metastaser (identifierade per CNS-lesionsställe vid utgångsläget, medicinsk anamnes, och/eller tidigare operation, och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser) och 23 % med levermetastaser. Fyrtiotvå procent (42 %) av patienterna hade metastaserande skelettsjukdom.

AURA3 påvisade en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienterna som behandlats med TAGRISSO jämfört med kemoterapi. Effektresultat från AURA3 enligt prövarens bedömning summeras i tabell 5, och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 4. Den slutliga analysen av OS visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna.

Tabell 5. Effektsresultat från AURA3 enligt prövarens bedömning

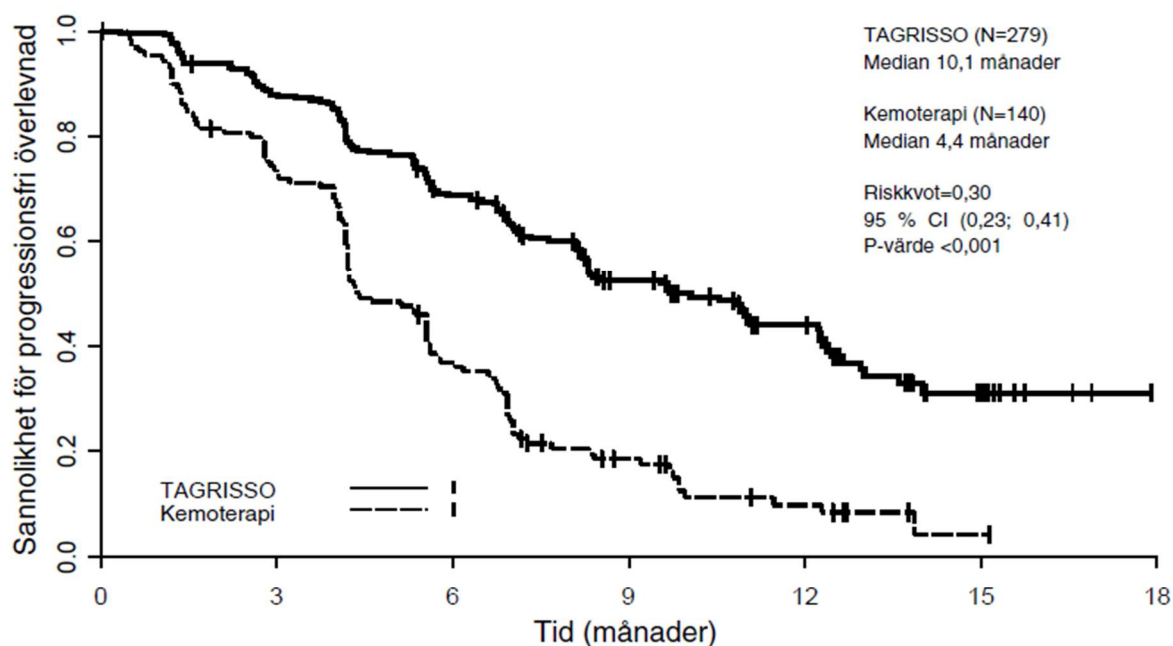
Effektparameter	TAGRISSO (N=279)	Kemoterapi (pemetrexed/cisplatin eller pemetrexed/karboplatin) (N=140)
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser (% mognad)	140 (50)	110 (79)
Median, månader (95 % KI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95 % KI); p-värde	0,30 (0,23; 0,41); p<0,001	
Total överlevnad (OS)¹		
Antal dödsfall (% mognad)	188 (67,4)	93 (66,4)
Median-OS, månader (95 % KI)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (95.56 % KI); p-värde	0,87 (0,67; 1,13); p=0,277	
Objektiv responsfrekvens²		
Antal responser, responsfrekvens (95 % KI)	197 71 % (65, 76)	44 31 % (24, 40)
Oddsquot (95 % KI); p-värde	5,4 (3,5; 8,5); p<0,001	
Responsduration (DoR)²		
Median, månader (95 % KI)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

HR=riskkvot (Hazard Ratio); KI=konfidensintervall; NC=ej möjligt att beräkna (non-calculable), OS=total överlevnad
Alla effektsresultat baseras på RECIST prövarbedömning

¹Den slutliga analysen av OS gjordes vid 67 % mognad. KI för HR har justerats för tidigare interimanalyser. OS-analysen var inte justerad för de potentiellt störande effekterna av crossover (99 [71 %] patienter i kemoterapiarmen fick påföljande osimertinib-behandling).

²ORR- och DoR-resultat enligt prövarens bedömning var förenliga med de som rapporterades via blindad oberoende central granskning (blinded independent central review, BICR); ORR enligt BICR-bedömning var 64,9 % [95 % KI: 59,0; 70,5] på osimertinib och 34,3 % [95 % KI: 26,5; 42,8] på kemoterapi; DoR enligt BICR-bedömning var 11,2 månader (95 % KI: 8,3; NC) på osimertinib och 3,1 månader (95 % KI: 2,9; 4,3) på kemoterapi.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad enligt provarens bedömning i AURA3



Antal utsatta för risk

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

Markeringar utgör granskade observationer

En sensitivitetsanalys av PFS utfördes med en blindad oberoende central granskning (BICR) och visade en median-PFS på 11,0 månader med TAGRISSO jämfört med 4,2 månader med kemoterapi. Denna analys påvisade en enhetlig behandlingseffekt (HR 0,28; 95 % KI: 0,20; 0,38) jämfört med den som observerades i provarens bedömning.

Kliniskt meningsfulla förbättringar av PFS med HR under 0,50 till fördel för patienter som fick TAGRISSO jämfört med de som fick kemoterapi var enhetligt observerade i alla fördefinierade subgrupper som analyserades, inklusive etnicitet, ålder, kön, rökningshistorik och EGFR-mutation (Exon 19-deletion och L858R).

Effektdata för CNS-metastaser i AURA3-studien

Patienter med asymtomatiska, stabila hjärnmetastaser som inte kräver steroider under minst 4 veckor före starten av studiebehandlingen var kvalificerade att bli randomiserade i studien. En BICR-bedömning av CNS-effekt enligt RECIST v1.1 i subgruppen på 116/419 (28 %) patienter som hade identifierade CNS-metastaser vid en hjärnröntgen vid utgångsläget summeras i tabell 6.

Tabell 6. CNS-effekt enligt BICR hos patienter med påvisade CNS-metastaser med hjärnröntgen vid baslinjen i AURA3

Effektparameter	TAGRISSO	Kemoterapi (pemetrexed/cisplatin eller pemetrexed/karboplatin)
Objektiv CNS-responsfrekvens¹		
CNS-responsfrekvens % (n/N) (95 % KI)	70 % (21/30) (51; 85)	31 % (5/16) (11 %, 59 %)
Oddskvot (95 % KI); p-värde	5,1 (1,4; 21); p=0,015	
CNS-responsduration²		
Median, månader (95 % KI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC; NC)
CNS-sjukdomskontrollfrekvens		
CNS-sjukdomskontrollfrekvens	87 % (65/75) (77; 93)	68 % (28/41) (52; 82)
Oddskvot (95 % KI); p-värde	3 (1,2; 7,9); p=0,021	
CNS-progressionsfri överlevnad³		
	N=75	N=41
Antal händelser (% mognad)	19 (25)	16 (39)
Median, månader (95 % KI)	11,7 (10; NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95 % KI); p-värde	0,32 (0,15; 0,69); p=0,004	

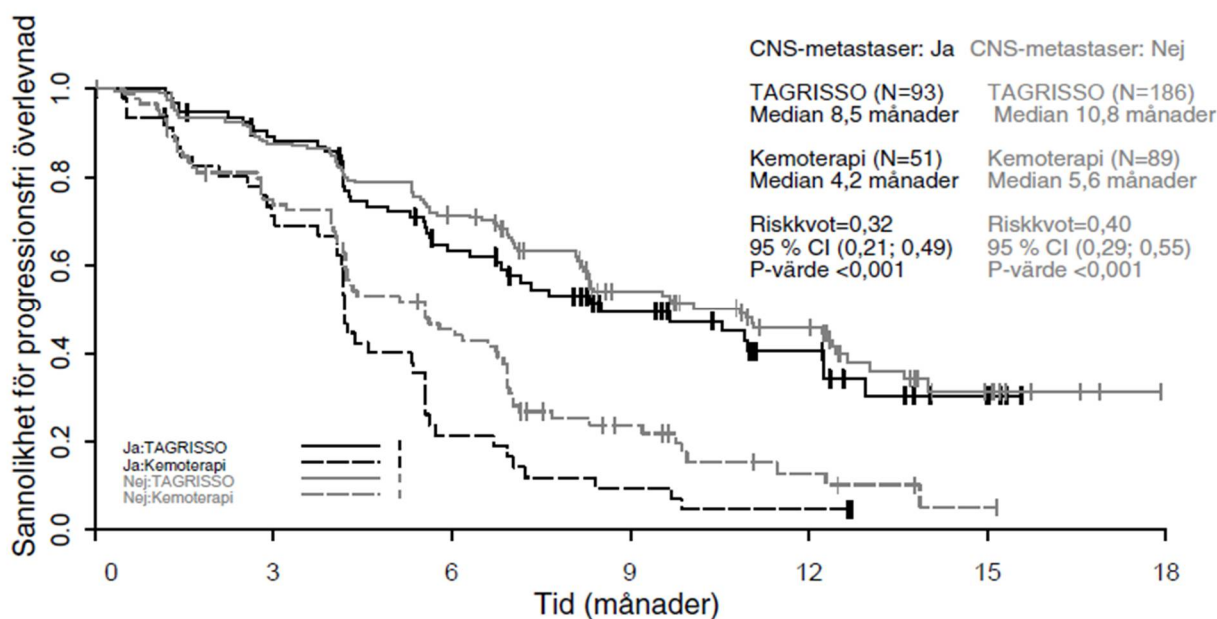
¹ Objektiv responsfrekvens och varaktighet för respons för CNS fastställt enligt RECIST v1.1 med CNS-BICR i populationen som kunde utvärderas avseende respons (mätbara CNS-lesioner vid baslinjen enligt BICR) n=30 för TAGRISSO och n=16 för kemoterapi

² Endast baserat på patienter med respons: DoR definieras som tiden från datumet för den första dokumenterade responsen (komplett eller partiell respons) fram till progression eller dödsfall; DCR definieras som andelen patienter med respons (komplett eller partiell respons), eller stabil sjukdom \geq 6 veckor

³ CNS-progressionsfri överlevnad fastställd enligt RECIST v1.1 med CNS-BICR i den fullständiga analyskohorten (mätbara och icke mätbara CNS-lesioner vid baslinjen enligt BICR) n=75 för TAGRISSO och n=41 för kemoterapi
En HR<1 är till fördel för TAGRISSO

En förspecifierad subgruppsanalys av PFS baserad på status av CNS-metastaser vid inträde i studien utfördes i AURA3 och visas i figur 5.

Figur 5. Total PFS enligt prövarens bedömning baserat på status av CNS-metastaser vid inträdet i studien, Kaplan-Meier-kurvor (fullständig analysuppsättning) i AURA3



AURA3 uppvisade en statistiskt signifikant PFS-förbättring för patienter som fick TAGRISSO jämfört med de som fick kemoterapi oavsett status av CNS-metastaser vid inträdet i studien.

Patientrapporterade mått (PRO)

Patientrapporterade symtom och hälsorelaterad livskvalitet (HRQL) samlades in elektroniskt med användning av EORTC QLQ-C30 och dess lungcancermodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 administrerades initialt en gång i veckan under de första 6 veckorna, sedan var tredje vecka före och efter progression. C30 bedömdes var sjätte vecka före och efter progression.

Analys av viktiga lungcancersymtom

TAGRISSO förbättrade patientrapporterade lungcancersymtom jämfört med kemoterapi genom att påvisa en statistiskt signifikant skillnad i genomsnittlig förändring från utgångsläget jämfört med kemoterapi under den totala tidsperioden från randomisering fram till 6 månader för 5 förspecifierade primära PRO-symtom (minskad aptit, hosta, bröstsmärta, dyspné och trötthet) så som visas i tabell 7.

Tabell 7. Blandad modell för upprepade mätningar – medelförändring från baslinjen av viktiga lungcancersymtom hos patienter på TAGRISSO jämfört med kemoterapi

	Minskad aptit		Hosta		Bröstsmärta		Dyspné		Trötthet	
Armar	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Justerat medelvärde	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Uppskattad differens (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-värde	p <0,001		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Justerat medelvärde och uppskattade differenser som erhållits från en MMRM-analys (Mixed Model Repeated Measures). Modellen inkluderade patient, behandling, besök, behandling-per-besökinteraktion, poäng för symtom vid utgångsläget, och symtompoäng-per-besökinteraktion vid utgångsläget och använde en ostrukturerad kovariansmatris.

HRQL och analys av fysisk funktionsförbättring

Patienter på TAGRISSO hade signifikant större chanser att uppnå en kliniskt meningsfull förbättring på mer än eller lika med 10 poäng i frågeformuläret för global hälsostatus och fysisk funktion, EORTC-C30, jämfört med kemoterapi under studieperioden, oddskvot (OR) för global hälsostatus: 2,11; (95 % KI 1,24; 3,67, p=0,007); OR för fysisk funktion 2,79 (95 % KI 1,50; 5,46, p=0,002).

Förbehandlade T790M-positiva NSCLC-patienter – AURAex och AURA2

Två enarmade oblandade kliniska studier, AURAex (fas 2-förlängningskohort, (n=201)) och AURA2 (n=210), utfördes på patienter med EGFR T790M-mutationspositiv lungcancer som hade progredierat på en eller flera tidigare systemiska behandlingar, inklusive en EGFR TKI. Alla patienter måste uppvisa EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC identifierad med ett Cobas EGFR-mutationstest utfört vid ett centralt laboratorium före behandling. T790M-mutationsstatus bedömdes även retrospektivt med ctDNA extraherat från ett plasmaproov som togs under screening. Alla patienterna erhöLL TAGRISSO 80 mg en gång om dagen. Det primära effektmåttet för dessa två prövningar var ORR enligt RECIST v1.1 utvärderat av en oberoende blindad central granskningskommitté. Sekundära effektmått innefattade responsduration (DoR) och progressionsfri överlevnad (PFS).

Patientkaraktäristika vid studiestart för den totala studiepopulationen (AURAex och AURA2) var följande: medianålder 63 år, 13 % av patienterna var ≥ 75 år, kvinnor (68 %), vita (36 %), asiater (60 %). Alla patienter hade erhållit minst en tidigare behandlingslinje. Trettioen procent (31 %) (N=129) hade erhållit en tidigare behandlingslinje (endast EGFR-TKI-behandling), 69 % (N=282) hade erhållit två eller fler tidigare linjer. Sjuttiofyra procent (72 %) av patienterna hade aldrig varit rökare, 100 % av patienterna hade en WHO-funktionsstatus på 0 eller 1. Femtionio procent (59 %) av patienterna hade extratorakala visceral metastaser inklusive 39 med CNS-metastaser (identifierade per CNS-lesionsställe vid utgångsläget, medicinsk anamnes, och/eller tidigare operation och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser) och 29 % med levermetastaser. Fyrtiosju procent (47 %) av patienterna hade metastaserande skelettsjukdom. Uppföljningstiden var i median 12,6 månader för PFS.

För de 411 förbehandlade EGFR T790M-mutationspositiva patienterna var total ORR enligt den blindade oberoende granskningskommittén (BICR) 66 % (95 % KI: 61, 71). För patienter med ett bekräftat svar enligt BICR, var median-DoR 12,5 månader (95 % KI: 11,1; NE). ORR enligt BICR i AURAex var 62 % (95 % KI: 55, 68) och 70 % (95 % KI: 63, 77) i AURA2. Median-PFS var 11,0 månader 95 % KI (9,6;12,4).

Objektiva responsfrekvenser enligt BICR på över 50 % observerades i alla fördefinierade subgrupper som analyserades, däribland behandlingslinje, etnicitet, ålder och region.

I populationen som kunde utvärderas avseende respons hade 85 % (223/262) dokumenterat respons vid tidpunkten för den första skanningen (6 veckor); 94 % (247/262) hade dokumenterat respons vid tidpunkten för den andra skanningen (12 veckor).

Effektdata för CNS-metastaser i fas 2-studier (AURAex och AURA2)

En BICR-bedömning av CNS-effekt enligt RECISTv 1.1 utfördes i en subgrupp på 50 (av 411) patienter som hade identifierade mätbara CNS-metastaser i en hjärnröntgen vid utgångsläget. En CNS-ORR på 54 % (27/50 patienter; 95 % KI: 39,3; 68,2) observerades varav 12 % av dessa responser var kompletta.

Kliniska studier har inte utförts på patienter med de novo EGFR T790-mutationspositiv NSCLC.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för TAGRISSO för alla grupper av den pediatrika populationen för NSCLC (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Osimertinibs farmakokinetiska parametrar har karaktäriserats i friska frivilliga och NSCLC-patienter. Baserat på populationsbaserade farmakokinetiska analyser är osimertinibs plasmaclearance 14,3 l/tim, distributionsvolym 918 l och halveringstid cirka 44 timmar. AUC och C_{max} ökade dosproportionerligt inom dosintervall på 20 till 240 mg. Administration av osimertinib en gång om dagen resulterar i ungefär trefaldig ackumulation med steady-state-nivåer uppnådda efter 15 dagars behandling. Vid steady-state ligger plasmakoncentrationerna oftast inom ett 1,6-faldigt intervall under doseringsintervallet på 24 timmar.

Absorption

Efter oral administration av TAGRISSO uppnåddes maximala plasmakoncentrationer av osimertinib med en median för (min-max) t_{max} på 6 (3-24) timmar med flera observerade toppar över de första 24 timmarna hos vissa patienter. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten av TAGRISSO är 70 % (90 %CI 67, 73). Baserat på en klinisk farmakokinetisk studie på patienter vid 80 mg påverkas biotillgängligheten av osimertinib inte signifikant av mat. (AUC ökar med 6 % (90 % KI -5, 19) och C_{max} minskar med 7 % (90 % KI -19, 6)). Hos friska frivilliga som fick TAGRISSO 80 mg samtidigt som magsäckens pH höjdes genom intag av omeprazol under fem dagar påverkades inte osimertinibexponeringen (AUC och C_{max} ökade med 7 % respektive 2 %) med konfidensintervallet på 90 % för exponeringsförhållandet begränsat inom gränsvärdet 80-125 %.

Distribution

Den populationsuppskattade medelvolymen för distribution vid steady-state (V_{ss}/F) av osimertinib är 918 liter vilket tyder på omfattande distribution in i vävnad. *In vitro* är plasmaproteinbindning av osimertinib 94,7 % (5,3 % fritt). Osimertinib har även visats kunna bindas irreversibelt till plasmaproteiner i råtta och människa, serumalbumin i människa och leverceller i råtta och människa.

Metabolism

In vitro-studier indikerar att osimertinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 och CYP3A5. Med nuvarande tillgänglig data kan inte förekomsten av alternativa metaboliseringsvägar uteslutas. Baserat på *in vitro*-studier har två farmakologiskt aktiva metaboliter (AZ7550 och AZ5104) identifierats i plasman hos prekliniska djurmodeller och hos människa efter oral dosering med osimertinib; AZ7550 visade en liknande farmakologisk profil som TAGRISSO medan AZ5104 har visat högre aktivitet mot både muterad EGFR och EGFR av vildtyp. Båda metaboliterna dök upp långsamt i plasma efter administration av TAGRISSO till patienter med en median för (min-max) t_{max} på 24 (4-72) respektive 24 (6-72) timmar. I plasmaprover från människa utgjorde oförändrat osimertinib 0,8 % och de två metaboliterna utgjorde 0,08 % respektive 0,07 % av den totala radioaktiviteten, och majoriteten av radioaktiviteten var kovalent bunden till plasmaproteiner. Den geometriska medelxponeringen av både AZ5104 och AZ7550, baserat på AUC, var ungefär 10 % vardera av exponeringen av osimertinib vid steady-state.

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för osimertinib utgjordes av oxidering och dealkylering. Minst tolv komponenter observerades i de insamlade urin- och avföringsproverna hos människa där fem komponenter stod för > 1 % av dosen av vilken oförändrat osimertinib, AZ5104 och AZ7550, stod för cirka 1,9, 6,6 och 2,7 % av dosen medan en cysteinyl-addukt (M21) och en okänd metabolit (M25) stod för 1,5 % respektive 1,9 % av dosen.

Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib en kompetitiv hämmare av CYP 3A4/5 men inte CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 2E1 vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib inte en hämmare av UGT1A1 och UGT2B7 vid kliniskt relevanta koncentrationer i levern. Intestinalt hämmande av UGT1A1 är möjlig, men den kliniska effekten är okänd.

Eliminering

Efter en oral engångsdos på 20 mg kunde 67,8 % av dosen spåras i avföringen (1,2 % som oförändrat osimertinib) medan 14,2 % av den administrerade dosen (0,8 % som oförändrat osimertinib) återfanns

i urinen vid 84 dagars insamlande av prover. Oförändrat osimertinib stod för cirka 2 % av elimineringen med 0,8 % i urinen och 1,2 % i avföringen.

Interaktioner med transportproteiner

In vitro-studier har visat att osimertinib inte är ett OATP1B1- och OATP1B3-substrat. *In vitro* hämmar osimertinib inte OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 och MATE2K vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekter av osimertinib på P-gp och BCRP

Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib ett substrat av P-gp och BCRP, men resulterar troligtvis inte i kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med aktiva substanser vid de kliniska doserna av osimertinib. Baserat på *in vitro*-data är osimertinib en hämmare av BCRP och P-gp (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

I en populationsbaserad farmakokinetisk analys (n=1 367) identifierades inga kliniskt signifikanta relationer mellan den predikterade steady-state-exponeringen (AUC_{ss}) och patientens ålder (intervall: 25 till 91 år), kön (65 % kvinnor), etnicitet (inklusive vita, asiatiska, japanska, kinesiska och icke-asiatiska-icke-vita patienter), behandlingslinje och rökingsstatus (n=34 nuvarande rökare, n=419 tidigare rökare). Farmakokinetiska populationsanalyser indikerar att kroppsvikt är en signifikant kovariabel med en förändring på mindre än 20 % i osimertinibs AUC_{ss} uppskattat över ett kroppsviktsintervall mellan 88 kg och 43 kg (95 % till 5 % kvantiler) jämfört med AUC_{ss} för en medianvikt på 61 kg. Utifrån ytterlighetsvärdena vad gäller kroppsvikt, från < 43 kg till > 88 kg, varierade metabolithalterna av AZ5104 från 11,8 % till 9,6 % medan de för AZ7550 varierade mellan 12,8 % till 8,1 %. Baserat på populations-PK-analys identifierades serumalbumin som en signifikant kovariabel med en förändring på <30 % i osimertinibs AUC_{ss} uppskattat över albuminintervallet på 29 till 46 g/l (95 % till 5 % kvantiler) jämfört med AUC_{ss} för medianbaslinjen för albumin på 39 g/l. Dessa exponeringsförändringar på grund av skillnader i kroppsvikt eller albumin vid baslinjen anses inte vara kliniskt relevanta.

Nedsatt leverfunktion

Osimertinib elimineras i huvudsak via levern. I en klinisk prövning var exponeringen inte högre hos patienter med olika typer av avancerade solida tumörer och med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, genomsnittspoäng = 5,3, n = 7) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B, genomsnittspoäng = 8,2, n = 5) än hos patienter med normal leverfunktion (n = 10) efter en engångsdos om 80 mg TAGRISSO. Kvoten för det geometriska medelvärdet (90 % KI) för AUC och C_{max} för osimertinib var 63,3 % (47,3; 84,5) respektive 51,4 % (36,6; 72,3) hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och 68,4 % (49,6; 94,2) respektive 60,7 % (41,6; 88,6) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. För metaboliten AZ5104 var AUC och C_{max} 66,5 % (43,4; 101,9) respektive 66,3 % (45,3; 96,9) hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och 50,9 % (31,7; 81,6) respektive 44,0 % (28,9; 67,1) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med exponeringen hos patienter med normal leverfunktion. Populationsbaserade farmakokinetiska analyser har inte visat något samband mellan leverfunktionsmarkörer (ALAT, ASAT, bilirubin) och osimertinibexponering. Leverfunktionsmarkören serumalbumin för nedsatt leverfunktion visade en korrelation med osimertinibs farmakokinetik. I de kliniska studier som genomförts exkluderades patienter med ASAT eller ALAT > 2,5 x övre gränsen för normalvärdet (ULN) eller > 5,0 x ULN om orsaken var påvisad malignitet eller om värdet för totalt bilirubin är > 1,5 x ULN. Baserat på en farmakokinetisk analys av 134 patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion, 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 1 216 patienter med normal leverfunktion var osimertinibexponeringarna likartade. Det finns inga tillgängliga data om patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk studie visade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CLcr 15 till mindre än 30 ml/min; n=7) en 1,85-faldig ökning av AUC (90 % KI; 0,94, 3,64) och en 1,19-faldig ökning av C_{max} (90 % KI; 0,69, 2,07) jämfört med patienter med normal njurfunktion (CLcr högre än eller lika med 90 ml/min; n=8) efter en engångsdos om 80 mg TAGRISSO. Vidare, baserat på en populationsbaserad farmakokinetisk analys av 593 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CLcr 60 till mindre än 90 ml/min), 254 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion

(CLCr 30 till mindre än 60 ml/min), 5 patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CLCr 15 till mindre än 30 ml/min) och 502 patienter med normal njurfunktion (högre än eller lika med 90 ml/min), var osimertinibexponeringarna likartade. Patienter med CLCr på mindre än eller lika med 10 ml/min inkluderades inte i de kliniska prövningarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De huvudsakliga fynd som observerats i toxicitetsstudier med upprepad dosering av råttor och hundar bestod framförallt av atrofiska, inflammatoriska och/eller degenerativa förändringar som påverkar hornhinnans epitel (åtföljd av genomskinlig och grumlad hornhinna hos hundar vid ögonundersökningar), GI-systemet (däribland tungan), huden och reproduktionssystem hos hanar och honor med sekundära förändringar i mjälten. Dessa fynd inträffade vid plasmakoncentrationer under de nivåer som uppmätts hos patienter vid en behandlingsdos på 80 mg. De fynd som kunde observeras efter 1 månads dosering var i huvudsak reversibla inom 1 månads utsättande av doseringen med undantag av partiell återhämtning gällande några av hornhinneförändringarna.

Osimertinib penetrerade den intakta blod-hjärnbarriären hos cynomolgusapa (iv-dosering), råtta och mus (oral administrering).

Icke-kliniska data indikerar att osimertinib och dess metabolit (AZ1504) hämmar h-ERG-kanalen och en QTc-förlängningseffekt kan inte uteslutas.

Karcinogenes och mutagenes

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med osimertinib. Osimertinib orsakade ingen genetisk skada vid *in vitro*- och *in vivo*-analyser.

Reproduktionstoxicitet

Degenerativa förändringar kunde påvisas i testiklarna hos råttor och hundar som exponerats för osimertinib i ≥ 1 månad och en reduktion i hanars fertilitet hos råttor efter exponering av osimertinib under 3 månader observerades. Dessa fynd sågs vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Patologiska fynd i testiklarna som observerades efter 1 månads dosering var reversibla hos råtta. Ett definitivt uttalande angående reversibiliteten av dessa lesioner hos hund kan dock inte med säkerhet göras.

Baserat på djurstudier, kan fertiliteten hos kvinnor försämrats på grund av behandlingen med osimertinib. I toxicitetsstudier med upprepad dosering kunde en ökad incidens av anöstrus, corpora lutea-degenerering i äggstockarna observeras. Vidare kunde en uttunning av epitelvävnaden i livmoder och vagina hos råttor vilka exponerats för osimertinib ≥ 1 månad noteras vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Fynd som observerades i äggstockarna efter 1 månads dosering var reversibla. I en fertilitetsstudie på honråttor hade administrering av osimertinib på daglig dos av 20 mg/kg (motsvarande ungefär den rekommenderade dagliga kliniska dosen på 80 mg) ingen effekt på brunstcykeln eller på antalet honråttor som blev dräktiga, men det ledde till tidig embryonal död. Dessa fynd visade bevis på reversibilitet en månad efter avslutad behandling.

I en modifierad embryofetal utvecklingsstudie i råtta orsakade osimertinib embryoletalitet när det administrerades till dräktiga råttor före embryonal implantation. Dessa effekter sågs vid en maternal tolererad dos på 20 mg/kg vilket motsvarade exponering hos människa vid den rekommenderade dosen 80 mg dagligen (baserat på total AUC). Exponering vid doser på 20 mg/kg och mer under organutveckling orsakade minskad fostervikt, men inga negativa effekter på extern eller visceral fostermorfologi kunde noteras. När osimertinib administrerades till dräktiga honråttor under hela dräktigheten och sedan under tidig digivning kunde osimertinib och dess metaboliter påvisas i diande ungar, vidare kunde en sämre tillväxt och minskad överlevnad observeras hos ungarna (vid doser på 20 mg/kg och högre).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

L-HPC (low-substituted hydroxypropyl cellulose)

Natriumstearylfumarat

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

Svart järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade Al/Al-bliester innehållande enhetsdoser. Kartonger om 30 x 1 tabletter (3 bliester).

Perforerade Al/Al-bliester innehållande enhetsdoser. Kartonger om 28 x 1 tabletter (4 bliester).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 filmdragerade tabletter

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 filmdragerade tabletter

EU/1/16/1086/003 40 mg 28 filmdragerade tabletter

EU/1/16/1086/004 80 mg 28 filmdragerade tabletter

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2 februari 2016

Datum för förnyat godkännande: 12 december 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2.)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

TAGRISSO 40 mg filmdragerade tabletter
osimertinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 40 mg osimertinib (som mesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 x 1 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

TAGRISSE 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

TAGRISSO 80 mg filmdragerade tabletter
osimertinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 80 mg osimertinib (som mesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 x 1 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

TAGRISSO 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

10 FILMDRAGERADE TABLETTER, BLISTER (PERFORERADE)
7 FILMDRAGERADE TABLETTER, BLISTER (PERFORERADE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAGRISSO 40 mg tabletter
osimertinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

10 FILMDRAGERADE TABLETTER, BLISTER (PERFORERADE)

7 FILMDRAGERADE TABLETTER, BLISTER (PERFORERADE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAGRISSO 80 mg tabletter
osimertinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

TAGRISSO 40 mg filmdragerade tabletter

TAGRISSO 80 mg filmdragerade tabletter

osimertinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TAGRISSO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar TAGRISSO
3. Hur du tar TAGRISSO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TAGRISSO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TAGRISSO är och vad det används för

TAGRISSO innehåller den aktiva substansen osimertinib som tillhör en grupp läkemedel som kallas proteinkinashämmare och används för att behandla cancer. TAGRISSO används för att behandla vuxna med en typ av lungcancer som kallas icke småcellig lungcancer. Om ett test har visat att din cancer har vissa förändringar (mutationer) i genen "EGFR" (epidermal tillväxtfaktorreceptor) och har spridit sig till andra lungan eller andra organ, kommer din cancer sannolikt att svara på behandling med TAGRISSO. TAGRISSO kan ordinerar:

- som den första cancerbehandlingen du får eller
- i vissa fall, om du tidigare har behandlats med andra proteinkinashämmare för din cancer.

Hur TAGRISSO fungerar

TAGRISSO verkar genom att blockera EGFR och kan bidra till att sakta ner eller stoppa tillväxten av din lungcancer. Det kan även bidra till att krympa tumörens storlek.

- Om TAGRISSO är den första proteinkinashämmare du får innebär det att din cancer har defekter (mutationer) i EGFR-genen, så kallade "exon 19-deletioner" eller "exon 21-substitutioner".
- Om din cancer förvärrades medan du tog andra proteinkinashämmare innebär det att din cancer har en gendefekt (mutation) som kallas "T790M". Denna defekt kan göra att andra proteinkinashämmare inte längre har någon verkan.

Om du har några frågor om hur detta läkemedel fungerar eller varför du har ordinerats detta läkemedel ska du fråga din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du tar TAGRISSO

Ta inte TAGRISSO:

- om du är allergisk mot osimertinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar johannesört (*Hypericum perforatum*).

Om du känner dig osäker ska du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar TAGRISSO.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar TAGRISSO:

- om du har haft inflammation i lungorna (en sjukdom som heter interstitiell lungsjukdom)
- om du någon gång haft hjärtproblem – din läkare kan komma att vilja ha dig under övervakning
- om du har haft ögonproblem.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), ska du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Tala om för din läkare omedelbart under tiden du tar detta läkemedel om:

- du plötsligt får svårt att andas tillsammans med hosta eller feber.
- du har utbredd fjällning av huden.
Se ”Allvarliga biverkningar” i avsnitt 4 för mer information.

Barn och ungdomar

TAGRISSO har inte studerats hos barn eller ungdomar. Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och TAGRISSO

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta innefattar (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel och mediciner som köpts utan recept. Anledningen till detta är att TAGRISSO kan påverka funktionen hos vissa andra läkemedel. En del andra läkemedel kan också påverka hur TAGRISSO fungerar.

Tala om för läkare om du tar något av följande läkemedel innan du tar TAGRISSO:

Följande läkemedel kan försämra hur bra TAGRISSO fungerar:

- fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital – används för epileptiska krampanfall.
- rifabutin eller rifampicin – används för tuberkulos (TB).
- johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro.

TAGRISSO kan påverka hur väl följande läkemedel fungerar och/eller öka biverkningarna av dessa läkemedel:

- Rosuvastatin – används för att sänka kolesterol
- P-piller – används för att förhindra graviditet
- Bosentan – används för högt blodtryck i lungorna
- Efavirenz och etravirin – används för att behandla HIV-infektioner/AIDS
- Modafinil – används för sömnstörningar.
- Dabigatran – används för att förhindra blodproppar.
- Digoxin – används för oregelbundna hjärtslag eller andra hjärtproblem.
- Aliskiren – används för högt blodtryck.

Tala om för läkare om du tar något av läkemedel listade ovan innan du tar TAGRISSO. Din läkare diskuterar lämpliga behandlingsalternativ med dig.

Graviditetsinformation för kvinnor

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel. Om du blir gravid under behandlingen ska du genast tala om det för läkaren. Läkaren avgör om du bör fortsätta ta TAGRISSO eller inte.
- Du bör inte bli gravid under tiden som du tar detta läkemedel. Om du är fertil måste du använda ett effektivt preventivmedel. Se ”Preventivmedel – information för kvinnor och män” nedan.
- Be din läkare om råd om du planerar att bli gravid efter att du har tagit den sista dosen av detta läkemedel. Detta på grund av att en viss mängd läkemedel kan finnas kvar i din kropp (se råd om preventivmedel nedan).

Graviditetsinformation för män

- Om din partner blir gravid under tiden som du tar detta läkemedel, berätta det för din läkare omedelbart.

Preventivmedel – information för kvinnor och män

Du måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen.

- TAGRISSO kan störa funktionen av p-piller. Diskutera de lämpligaste preventivmedelsmetoderna med din läkare.
- TAGRISSO kan föras över till sperma. Därför är det viktigt att även män använder ett effektivt preventivmedel.

Du måste även göra detta efter avslutad behandling med TAGRISSO:

- **Kvinnor** – fortsatt att använda preventivmedel i 2 månader efteråt.
- **Män** – fortsatt att använda preventivmedel i 4 månader efteråt.

Amning

Amma inte under tiden som du tar detta läkemedel. Detta på grund av att det inte har fastställts om det föreligger en risk för ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

TAGRISSO har ingen eller ingen tydlig effekt på förmågan att köra och använda maskiner.

Information om andra innehållsämnen i detta läkemedel Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg-tablett eller 80 mg-tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar TAGRISSO

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket ska du ta?

- Rekommenderad dos är en 80 mg-tablett om dagen.
- Vid behov kan din läkare reducera din dos till en 40 mg-tablett om dagen.

Så här tas TAGRISSO

- TAGRISSO tas via munnen. Svälj tabletten hel med vatten. Tabletten ska inte krossas, delas eller tuggas.
- Ta TAGRISSO varje dag vid samma tidpunkt.
- Du kan ta detta läkemedel med eller utan mat.

Om du har problem med att svälja tabletten kan du blanda den i vatten:

- Lägg tabletten i ett glas.
- Tillsätt 50 ml (ungefär två tredjedelar av ett dricksglas) icke kolsyrat vatten. Använd inga andra vätskor.

- Rör vattnet tills tabletten faller sönder i mycket små bitar. Tabletten kommer inte att lösas upp helt.
- Drink vätskan omedelbart.
- För att försäkra dig om att du har tagit allt läkemedel ska du skölja ur glaset noga med ytterligare 50 ml vatten och dricka det.

Om du har tagit för stor mängd av TAGRISSO

Om du tar mer än din normala dos ska du kontakta din läkare eller närmaste sjukhus omedelbart.

Om du har glömt att ta TAGRISSO

Om du glömmet att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Om det är mindre än 12 timmar tills nästa dos ska tas, ska du emellertid hoppa över den missade dosen. Ta nästa normala dos vid planerad tidpunkt.

Om du slutar att ta TAGRISSO

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att tala med din läkare först. Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag, under hela den period som din läkare ordinerar dig det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala genast om för din läkare om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar:

- Plötslig svårighet att andas tillsammans med hosta eller feber. Detta kan vara ett tecken på inflammation i lungorna (en sjukdom som heter interstitiell lungsjukdom). De flesta fall kan behandlas men några fall har varit dödliga. Din läkare kan komma att avbryta din behandling med TAGRISSO om du upplever denna biverkning. Denna biverkning är vanlig: den kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare.
- Om du får rinnande ögon, ljuskänslighet, ögonsmärta, röda ögon eller synförändringar. Denna biverkning är mindre vanlig: den kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare.
- Stevens-Johnsons syndrom, vilket kan visa sig som rödvioletta måltavleliknande utslag eller som runda fläckar på bålen ofta med blåsbildning i mitten, fjällning av huden, sår i munnen, halsen, näsan, könsorganen och ögonen, och kan föregås av feber och influensaliknande symtom. Denna biverkan är sällsynt och kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare. Se även avsnitt 2.
- Måltavleliknande utslag, vilka är hudreaktioner som liknar ringar (vilket tyder på Erythema multiforme). Denna biverkan är mindre vanlig: den kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare.

Tala genast om för din läkare om du upplever en av de allvarliga biverkningar som anges ovan.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 användare)

- Diarré – kan komma och gå under behandlingen. Tala om för din läkare om diarrén inte försvinner eller blir allvarlig.
- Hud- och nagelproblem – tecken kan innefatta smärta, klåda, torr hud, utslag och rodnad runt fingernaglarna. Detta är vanligare i områden som exponeras för solljus. Regelbunden användning av fuktgivande krämer på hud och naglar kan hjälpa. Tala om för din läkare om dina hud- och nagelproblem blir värre.
- Stomatit –inflammation i munnen.
- Minskning av antalet vita blodceller (leukocyter, lymfocyter eller neutrofiler).

- Minskning av antalet trombocyter i blodet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TAGRISSO ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blisterfolien och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Använd ingen förpackning som är skadad eller som visar tecken på att den har öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är osimertinib (som mesylat). Varje 40 mg filmdragerad tablett innehåller 40 mg osimertinib. Varje 80 mg filmdragerad tablett innehåller 80 mg osimertinib.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, mikrokristallin cellulosa, lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa, natriumstearylfumarat, polyvinylalkohol, titandioxid, makrogol 3350, talk, gul järnoxid, röd järnoxid och svart järnoxid (se avsnitt 2 ”information om andra innehållsämnen i detta läkemedel”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

TAGRISSO 40 mg levereras som beige, filmdragerade, runda och bikonvexa tabletter, märkta med ”AZ” och ”40” på en sida och ingenting på den andra.

TAGRISSO 80 mg levereras som beige, filmdragerade, ovala och bikonvexa tabletter, märkta med ”AZ” och ”80” på en sida och ingenting på den andra.

TAGRISSO levereras i blister innehållande 30 x 1 filmdragerade tabletter, förpackade i kartonger innehållande 3 blister med 10 tabletter i varje.

TAGRISSO levereras i blister innehållande 28 x 1 filmdragerade tabletter, förpackade i kartonger innehållande 4 blister med 7 tabletter i varje.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 244 55 000

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: +30 210 687 1500

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

Κύπρος

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 266 0550

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

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 2249 0305

AstraZeneca AB
Tfn: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.