LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAGRISSO 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen
TAGRISSO 80 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

TAGRISSO 40 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää osimertinibimesylaattia määrän, joka vastaa 40 mg osimertinibia.

TAGRISSO 80 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää osimertinibimesylaattia määrän, joka vastaa 80 mg osimertinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

TAGRISSO 40 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 0,3 mg natriumia.

TAGRISSO 80 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 0,6 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

TAGRISSO 40 mg tabletti

Beigenvärinen, 9 mm, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu "AZ" ja "40" ja toinen puoli on ilman kaiverrusta.

TAGRISSO 80 mg tabletti

Beigenvärinen, 7,25 x 14,5 mm, soikea, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu "AZ" ja "80" ja toinen puoli on ilman kaiverrusta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

TAGRISSO on tarkoitettu monoterapiana:

- liitännäishoitoon kasvaimen täydellisen resektion jälkeen aikuispotilaille, joilla on levinneisyysasteen IB–IIIA ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC), jossa on epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR:n) eksonin 19 deleetioita tai eksonin 21 (L858R) substituutiomutaatioita (ks. kohta 5.1)

- ensilinjan hoitoon aikuispotilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastaattinen NSCLC, jossa on aktivoivia EGFR:n mutaatioita

- sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on paikallisesti edennyt tai metastaattinen NSCLC, jossa on EGFR:n T790M-mutaatio.

4.2 Annostus ja antotapa

TAGRISSO-hoidon aloittaa syöpähoitojen käyttöön perehtynyt lääkäri.

Kun harkitaan TAGRISSO-valmisteen käyttöä, EGFR-mutaatiostatus on määritettävä (liitännäishoidon yhteydessä kasvainnäytteistä ja paikallisesti edenneen tai metastaattisen taudin yhteydessä kasvain- tai plasmanäytteistä) validoidulla testimenetelmällä (ks. kohta 4.4).

Annostus

Suositeltu annos on 80 mg osimertinibia kerran vuorokaudessa.

Jos potilas saa valmistetta liitännäishoitona, hoitoa tulisi jatkaa, kunnes tauti uusiutuu tai toksisuus ei ole hyväksyttävissä. Yli 3 vuoden pituista hoitoa ei ole tutkittu.

Jos potilaalla on paikallisesti edennyt tai metastaattinen keuhkosyöpä, hoitoa tulisi jatkaa, kunnes tauti etenee tai toksisuus ei ole hyväksyttävissä.

Jos TAGRISSO-valmisteen annos unohtuu, se tulee ottaa heti muistettaessa. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, annos jätetään väliin.

TAGRISSO voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa, samaan aikaan joka päivä.

Annoksen muuttaminen

Hoidon keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen perustuen potilaan turvallisuuteen ja lääkityksen siedettävyyteen. Jos annoksen pienentäminen on tarpeen, annos on pienennettävä 40 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Suositukset annoksen pienentämisestä toksisuudesta johtuvien haittavaikutusten vuoksi on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: TAGRISSO-valmisteen suositellut annoksen muutokset

Kohde-elin	**Haittavaikutus**[a]	**Annoksen muuttaminen**
Keuhkot[b]	Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) / pneumoniitti	TAGRISSO-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4)
Sydän[b]	QTc-aika yli 500 ms ainakin kahdessa erillisessä EKG-tutkimuksessa	TAGRISSO-hoito on keskeytettävä, kunnes QTc-aika on alle 481 ms tai QTc-aika on palautunut lähtötasolle, jos lähtötason QTc-aika on vähintään 481 ms. Hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella (40 mg)
	QTc-ajan piteneminen, johon liittyy vakavan arytmian merkkejä tai oireita	TAGRISSO-hoito on lopetettava pysyvästi
Iho[b]	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	TAGRISSO-hoito on lopetettava pysyvästi
Veri ja imukudos[b]	Aplastinen anemia	TAGRISSO-hoito on lopetettava pysyvästi
Muu	Vähintään asteen 3 haittavaikutus	TAGRISSO-hoito on keskeytettävä korkeintaan kolmeksi viikoksi

	Jos vähintään asteen 3 haittavaikutus lievenee asteeseen 0–2 TAGRISSO-hoidon oltua keskeytettynä korkeintaan kolmen viikon ajan	TAGRISSO-hoito voidaan aloittaa uudelleen samalla annoksella (80 mg) tai pienemmällä annoksella (40 mg)
	Vähintään asteen 3 haittavaikutus, joka ei lievene asteeseen 0–2 hoidon oltua keskeytettynä korkeintaan kolmen viikon ajan	TAGRISSO-hoito on lopetettava pysyvästi

[a] Huom.: Kliinisten haittatapahtumien voimakkuus on luokiteltu National Cancer Instituten (NCI) haittavaikutusten CTCAE-luokituksen (Common Terminology Criteria for Adverse Events) kriteerien version 4.0. mukaisesti.
[b] Ks. kohta 4.4.
EKG: Elektrokardiogrammi; QTc: QT-väli korjattuna sydämen syketiheyden suhteen

Erityisryhmät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaan iän, painon, sukupuolen, etnisen taustan tai tupakoinnin vuoksi (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Kliinisten tutkimusten perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A) tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttamista ei myöskään suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini ≤ viitearvon yläraja [ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi ASAT > ULN tai kokonaisbilirubiini > 1,0–1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini 1,5–3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo). Tämän valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei tiedetä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Käyttöä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei suositella ennen kuin saadaan lisää tietoa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisten tutkimusten ja populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tämän lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta ei tiedetä potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma alle 15 ml/min Cockcroftin ja Gaultin yhtälöllä laskettuna) tai jotka saavat dialyysihoitoa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

TAGRISSO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta. Tabletti niellään kokonaisena veden kanssa. Tablettia ei saa murskata, jakaa tai pureskella.

Jos potilas ei pysty nielemään tablettia, se voidaan ensin liuottaa 50 ml:aan hiilihapotonta vettä. Tabletti pudotetaan veteen murskaamatta sitä, sekoitetaan kunnes se on liuennut ja liuos juodaan välittömästi. Lasiin lisätään vielä puolen lasin verran vettä, jotta lasiin ei jää yhtään lääkettä, ja juodaan välittömästi. Muita nesteitä ei pidä käyttää.

Jos valmiste on annettava nenä-mahaletkulla, noudatetaan samaa menettelytapaa kuin edellä, mutta ensimmäiseen liuottamiseen käytetään 15 ml nestettä ja jäämien huuhtelemiseen 15 ml. Saatu 30 ml

nestettä annetaan nenä-mahaletkun valmistajan ohjeiden mukaan asianmukaisin vesihuuhteluin. Liuos ja lääkejäämät on annettava 30 minuutin kuluessa tablettien lisäämisestä veteen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mäkikuismaa sisältäviä valmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti TAGRISSO-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

EGFR-mutaatiostatuksen määrittäminen

Kun harkitaan TAGRISSO-valmisteen käyttöä liitännäishoitona NSCLC-kasvaimen täydellisen resektion jälkeen, on tärkeää, että EGFR-mutaatiostatus (eksonin 19 deleetiot [Ex19del] tai eksonin 21 L858R-substituutiomutaatiot [L858R]) on positiivinen ja viittaa hoidon soveltuvuuteen. Validoitu testi on tehtävä kliinisessä laboratoriossa käyttämällä biopsianäytteestä tai leikkauspreparaatista saatua kasvainkudoksen DNA:ta.

Harkittaessa TAGRISSO-valmisteen käyttöä paikallisesti edenneen tai metastaattisen NSCLC:n hoitoon on tärkeää, että EGFR-mutaatiostatusmäärityksen tulos on positiivinen. Validoitu testi on tehtävä käyttämällä joko kudosnäytteestä eristettyä kasvaimen DNA:ta tai plasmanäytteestä eristettyä kiertävää kasvain-DNA:ta (ctDNA).

Joko kudos- tai plasmanäytteestä tehdyllä testillä määritetty positiivinen EGFR-mutaatiostatus (aktivoivien EGFR-mutaatioiden suhteen, jos kyseessä on ensilinjan hoito, tai T790M-mutaatioiden suhteen, jos tauti on edennyt EGFR-toimintaan kohdennetun tyrosiinikinaasin estäjähoidon aikana tai sen jälkeen) osoittaa, että potilas soveltuu saamaan TAGRISSO-hoitoa. Mikäli plasmapohjaisen ctDNA-testin tulos on negatiivinen, suositellaan kuitenkin mahdollisuuksien mukaan jatkotutkimusta kudostestillä, sillä plasmapohjainen testi saattaa antaa virheellisen negatiivisen tuloksen.

On käytettävä ainoastaan varmoja, luotettavia ja herkkiä testejä, joiden käyttökelpoisuus EGFR–mutaatiostatuksen määrittämisessä on osoitettu.

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

Kliinisissä tutkimuksissa TAGRISSO-hoitoa saaneilla potilailla on todettu vaikeaa, hengenvaarallista tai kuolemaan johtavaa ILD:tä tai ILD:n kaltaisia haittavaikutuksia (kuten pneumoniittia). Useimmat tapaukset lievenivät tai paranivat itsestään hoidon keskeyttämisen jälkeen. Potilaat, joilla oli ollut aiemmassa anamneesissa ILD, lääkkeen aiheuttama ILD tai steroidihoitoa edellyttänyt sädepneumoniitti tai joilla havaittiin viitteitä kliinisesti aktiivisesta ILD:stä, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista (ks. kohta 4.8).

ILD:tä tai ILD:n kaltaisia haittavaikutuksia ilmoitettiin 3,8 %:lla 1 479:sta TAGRISSO-hoitoa AUDARA-, FLAURA- ja AURA-tutkimuksissa saaneesta potilaasta. Paikallisesti edennyttä tai metastaattista tautia sairastavilla ilmoitettiin viisi kuolemaan johtanutta tapausta. Liitännäishoidon käytön yhteydessä ei ilmoitettu yhtäkään kuolemaan johtanutta tapausta. ILD:n ilmaantuvuus oli japanilaisilla potilailla 11,3 %, aasialaisilla 1,6 % ja 2,5 % ei-aasialaisilla (ks. kohta 4.8).

Kaikki potilaat, joilla esiintyy äkillisesti alkavia hengityselinoireita (kuten hengenahdistus, yskä, kuume) ja/tai tällaisten oireiden selittämätöntä pahenemista, on huolellisesti tutkittava ILD:n varalta. Hoito tällä lääkevalmisteella on keskeytettävä oireiden selvittämisen ajaksi. Jos ILD todetaan, TAGRISSO-hoito on lopetettava ja asiaan kuuluva hoito on aloitettava tarpeen mukaan. TAGRISSO-hoito voidaan aloittaa uudelleen vain huolellisen harkinnan jälkeen ottaen huomioon potilaan hoidosta saamat hyödyt ja sen riskit.

Lääkeaineen aiheuttamat vaikeat ihoreaktiot
Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) on raportoitu esiintymistiheydellä ”harvinainen” ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) esiintymistiheydellä ”tuntematon” TAGRISSO-hoidon yhteydessä. Ennen hoidon aloittamista potilaille on kerrottava SJS:n ja TEN:n merkeistä ja oireista. Jos SJS:ään tai TEN:iin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, TAGRISSO-hoito on keskeytettävä. TAGRISSO-hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla todetaan SJS tai TEN.

QTc-ajan piteneminen

QTc-ajan pitenemistä on todettu TAGRISSO-hoitoa saaneilla potilailla. QTc-ajan piteneminen saattaa lisätä kammioperäisten takyarytmioiden (kuten kääntyvien kärkien takykardian, torsades de pointes) tai äkillisen kuoleman riskiä. ADAURA-, FLAURA- tai AURA-tutkimuksissa ei ilmoitettu rytmihäiriötapahtumia (ks. kohta 4.8). Potilaat, joilla oli kliinisesti merkittäviä rytmi- ja johtumishäiriöitä levossa otetussa elektrokardiogrammissa (EKG) (esimerkiksi QTc-aika yli 470 ms), suljettiin pois näistä tutkimuksista (ks. kohta 4.8).

Osimertinibin käyttöä tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä. EKG:n ja elektrolyyttien säännöllistä seurantaa on harkittava, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, elektrolyyttihäiriöitä tai jos potilas käyttää lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Hoito tulisi keskeyttää, jos potilaan QTc-aika on yli 500 ms vähintään kahdessa erillisessä EKG:ssä, kunnes QTc-aika on alle 481 ms tai kunnes QTc-aika on palautunut lähtötasolle, jos lähtötason QTc-aika on vähintään 481 ms. TAGRISSO-hoitoa voidaan sitten jatkaa pienemmällä annoksella, kuten on kuvattu taulukossa 1. Osimertinibihoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos potilaalla ilmenee QTc-ajan pitenemistä ja samanaikaisesti jokin seuraavista: kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes), monimuotoinen kammiotakykardia, vakavan arytmian merkkejä/oireita.

Muutokset sydämen supistumisvireydessä

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa vasemman kammion ejektiofraktio pieneni vähintään 10 prosenttiyksikköä ja laski alle 50 %:iin 3,2 %:lla (40/1 233) TAGRISSO-hoitoa saaneista potilaista, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli arvioitu lähtötilanteessa ja ainakin kerran sen jälkeen. Potilailla, joilla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä tai sairaus, joka voi vaikuttaa vasemman kammion ejektiofraktioon, on harkittava sydämen toiminnan seurantaa, joka sisältää vasemman kammion ejektiofraktion arvioinnin lähtötilanteessa ja hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy merkittäviä sydämeen liittyviä oireita tai merkkejä hoidon aikana, on harkittava sydämen toiminnan seurantaa, mukaan lukien vasemman kammion ejektiofraktion arviointi. Liitännäishoitoa arvioineessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (ADAURA) 1,6 %:lla (5/312) TAGRISSO-hoitoa saaneista potilaista ja 1,5 %:lla (5/331) lumehoitoa saaneista potilaista todettiin vasemman kammion ejektiofraktion pienentyneen vähintään 10 prosenttiyksikköä ja laskeneen alle 50 %:iin.

Sarveiskalvotulehdus

Sarveiskalvotulehdusta ilmoitettiin 0,7 %:lla (n = 10) 1 479:sta TAGRISSO-hoitoa ADAURA-, FLAURA- ja AURA-tutkimuksissa saaneesta potilaasta. Potilaat, joilla ilmenee sarveiskalvotulehdukseen viittaavia oireita tai merkkejä, kuten akuutti tai paheneva silmätulehdus, kyynelnesteen eritys, valoherkkyys, näön hämärtyminen, silmäkipu ja/tai silmien punoitus, on ohjattava pikaisesti silmätautien erikoislääkärille (ks. kohta 4.2, taulukko 1).

Aplastinen anemia

Osimertinibihoidon yhteydessä on ilmoitettu harvinaisina tapauksina aplastista anemiaa, ja jotkin tapahtumat ovat johtaneet kuolemaan. Ennen hoidon aloittamista potilaille on kerrottava aplastisen anemian merkeistä ja oireista, joita voivat olla esimerkiksi pitkäkestoinen kuume, mustelmat, verenvuodot, ihon kalpeus, infektiot ja väsymys. Jos potilaalle kehittyy aplastiseen anemiaan viittaavia merkkejä ja oireita, on harkittava potilaan tarkkaa seurantaa ja osimertinibihoidon keskeyttämistä tai

lopettamista. Osimertinibihoito on lopetettava, jos potilaalla on varmistettu aplastinen anemia (ks. kohta 4.2).

Ikä ja paino

Iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla tai potilailla, joiden paino on pieni (alle 50 kg), vähintään asteen 3 haittatapahtumien riski saattaa olla suurentunut. Tällaisten potilaiden kohdalla suositellaan tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.8).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Voimakkaat CYP3A4-induktorit voivat vähentää altistusta osimertinibille. Osimertinibi saattaa lisätä altistusta rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP:n) ja P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraateille.

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat suurentaa osimertinibin pitoisuutta plasmassa

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että osimertinibin vaiheen I metabolia tapahtuu pääasiassa CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä. Kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa potilaille annettiin osimertinibia sekä samanaikaisesti 200 mg:n itrakonatsoliannos (voimakas CYP3A4:n estäjä) kahdesti päivässä. Tällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta osimertinibialtistukseen (käyrän alla oleva pinta-ala [AUC] suureni 24 % ja C_{max} pieneni 20 %). CYP3A4:n estäjät eivät siten todennäköisesti vaikuta osimertinibialtistukseen. Muita katalysoivia entsyymejä ei ole tunnistettu.

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat pienentää osimertinibin pitoisuutta plasmassa

Kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa osimertinibin vakaan tilan AUC pieneni potilailla 78 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti rifampisiinin kanssa (600 mg vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan). Vastaavasti altistus metaboliitille AZ5104 pieneni; AUC pieneni 82 % ja C_{max} 78 %. TAGRISSO-valmisteen samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A-induktorien (kuten fenytoiinin, rifampisiinin ja karbamatsepiinin) kanssa tulisi välttää. Keskivahvat CYP3A4-induktorit (kuten bosentaani, efavirentsi, etraviriini ja modafiniili) saattavat myös pienentää osimertinibialtistusta, ja niiden käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta tai välttää käyttöä mahdollisuuksien mukaan. Ei ole olemassa kliinistä tietoa, jonka perusteella voitaisiin suositella TAGRISSO-valmisteen annoksen muuttamista. Samanaikainen mäkikuisman käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Mahahapon eritystä vähentävien aineiden vaikutus osimertinibiin

Kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa omepratsolin samanaikainen antaminen ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia osimertinibialtistuksiin. Mahalaukun pH-arvoon vaikuttavia lääkkeitä voidaan rajoituksetta käyttää samanaikaisesti TAGRISSO-valmisteen kanssa.

Vaikuttavat aineet, joiden pitoisuuteen plasmassa TAGRISSO saattaa vaikuttaa

In vitro -tutkimusten mukaan osimertinibi on kompetitiivinen BCRP-kuljettajaproteiinien inhibiittori.

Kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa TAGRISSO-valmisteen samanaikainen antaminen rosuvastatiinin (sensitiivinen BCRP:n substraatti) kanssa suurensi rosuvastatiinin AUC-arvoa 35 % ja C_{max}-arvoa 72 %. Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka ovat osittain riippuvaisia BCRP:stä ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi, on seurattava huolellisesti

samanaikaisesti käytettävän lääkkeen siedettävyyden muuttumiseen viittaavien merkkien varalta, sillä altistus saattaa suurentua TAGRISSO-hoidon aikana (ks. kohta 5.2).

Kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa TAGRISSO-valmisteen samanaikainen annostelu simvastatiinin (herkkä CYP3A4:n substraatti) kanssa pienensi simvastatiinin AUC-arvoa 9 % ja C_{max}-arvoa 23 %. Nämä muutokset olivat pieniä, eikä niillä todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Kliiniset farmakokineettiset yhteisvaikutukset CYP3A4:n substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä. Riskiä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden altistuksen pienenemiselle ei voida poissulkea.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin pregnaani X -reseptoriin (PXR) liittyviä yhteisvaikutuksia, TAGRISSO-valmisteen samanaikainen antaminen feksofenadiinin (P-gp:n substraatti) kanssa suurensi feksofenadiinin AUC-arvoa 56 % (90 %:n luottamusväli 35, 79) ja C_{max}-arvoa 76 % (90 %:n luottamusväli 49, 108) kerta-annoksen antamisen jälkeen sekä AUC-arvoa 27 % (90 %:n luottamusväli 11, 46) ja C_{max}-arvoa 25 % (90 %:n luottamusväli 6, 48) vakaassa tilassa. Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka ovat osittain riippuvaisia P-gp:stä ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi, kuten digoksiinia, dabigatraania tai aliskireenia, on seurattava huolellisesti samanaikaisesti käytettävän lääkkeen siedettävyyden muuttumiseen viittaavien merkkien varalta, sillä altistus saattaa suurentua TAGRISSO-hoidon aikana (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehotettava välttämään raskaaksi tulemista TAGRISSO-hoidon aikana. Potilaita kehotetaan käyttämään tehokasta ehkäisyä tämän lääkehoidon lopettamisen jälkeen seuraavasti: naiset vähintään kaksi kuukautta ja miehet vähintään 4 kuukautta. Riskiä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden altistuksen pienenemiselle ei voida poissulkea.

Raskaus

Osimertinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (alkiokuolleisuutta, sikiön kasvun hidastumista ja vastasyntyneiden kuolemia, ks. kohta 5.3). Vaikutusmekanismiin ja prekliinisiin tietoihin perustuen osimertinibi saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. TAGRISSO-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa osimertinibilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö osimertinibi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoa osimertinibin ja/tai sen metaboliittien erittymisestä maitoon koe-eläimillä. Osimertinibia ja sen metaboliitteja on kuitenkin havaittu imeväisikäisissä poikasissa, ja poikasten heikentynyttä kasvua ja eloonjäämistä on todettu (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on lopetettava TAGRISSO-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

TAGRISSO-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että osimertinibi vaikuttaa urosten ja naaraiden lisääntymiselimiin ja saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

TAGRISSO-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tutkimukset EGFR-mutaatiopositiivisilla NSCLC-potilailla

Jäljempänä esitetyt tiedot kuvaavat TAGRISSO-altistusta 1 479 potilaalla, joilla oli EGFR-mutaatiopositiivinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Nämä potilaat saivat TAGRISSO-valmistetta 80 mg:n vuorokausiannoksella kolmessa satunnaistetussa faasin 3 tutkimuksessa (ADAURA, liitännäishoito; FLAURA, ensilinjan hoito, ja AURA3, ainoastaan toisen linjan hoito), kahdessa yksihaaraisessa tutkimuksessa (AURAex ja AURA2, toisen linjan tai sitä myöhemmän linjan hoito) ja yhdessä faasin 1 tutkimuksessa (AURA1, ensilinjan tai sitä myöhemmän linjan hoito) (ks. kohta 5.1). Suurin osa haittavaikutuksista oli vaikeusastetta 1 tai 2. Yleisimmin ilmoitetut lääkkeen haittavaikutukset olivat ripuli (47 %), ihottuma (45 %), kynsivallintulehdus (33 %), kuiva iho (32 %) ja suutulehdus (24 %). Näissä tutkimuksissa vaikeusasteen 3 haittavaikutuksia oli 10 % ja vaikeusasteen 4 haittavaikutuksia 0,1 %. Niiden potilaiden joukosta, jotka saivat 80 mg TAGRISSO-valmistetta kerran vuorokaudessa, annosta pienennettiin 3,4 %:lla potilaista haittavaikutusten vuoksi. Haittavaikutusten takia hoito keskeytettiin 4,8 %:lla potilaista.

Potilaat, joilla oli aiemmin ollut interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD), lääkkeen aiheuttama ILD tai steroidihoitoa edellyttänyt sädepneumoniitti tai joilla havaittiin viitteitä kliinisesti aktiivisesta ILD:stä, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Potilaat, joilla oli kliinisesti merkittäviä rytmi- ja johtumishäiriöitä levossa otetussa elektrokardiogrammissa (EKG) (esimerkiksi QTc-aika yli 470 ms), suljettiin pois näistä tutkimuksista. Potilaiden vasemman kammion ejektiofraktio arvioitiin tutkimuksen sisäänottovaiheessa ja 12 viikon välein sen jälkeen.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 haittavaikutukset on mahdollisuuksien mukaan luokiteltu esiintymistiheyden mukaan sen perusteella, mikä vastaavien haittatapahtumaraporttien ilmaantuvuus oli yhdistetyissä tutkimustiedoissa. Tutkimukset, joista tieto on kerätty, koskevat kaiken kaikkiaan 1 479:ää EGFR-mutaatiopositiivista NSCLC-potilasta, joita on hoidettu 80 mg:n TAGRISSO-vuorokausiannoksella ADAURA-, FLAURA-, AURA3-, AURAex-, AURA2- ja AURA1-tutkimuksissa.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaan. Kunkin elinjärjestelmän haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Lisäksi kukin haittavaikutus on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan käyttämällä CIOMS III -luokitusta seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: ADAURA-, FLAURA- ja AURA-tutkimuksissa[a] ilmoitetut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä	**MedDRA-termi**	**CIOMS-yleisyys-luokat / kokonais-esiintymistiheys (kaikki CTCAE-asteet)[b]**	**CTCAE-asteen 3 tai tätä vaikeampien haittavaikutusten esiintymistiheys[b]**
Veri ja imukudos	Aplastinen anemia	Harvinainen (0,07 %)	0,07 %
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun huonontuminen	Hyvin yleinen (19 %)	1,1 %
Silmät	Sarveiskalvotulehdus[c]	Melko harvinainen (0,7 %)	0,1 %
Sydän	Sydämen vajaatoiminta	Melko harvinainen (0,3 %)	0,1 %

MedDRA-elinjärjestelmä	MedDRA-termi	CIOMS-yleisyys-luokat / kokonais-esiintymistiheys (kaikki CTCAE-asteet)[b]	CTCAE-asteen 3 tai tätä vaikeampien haittavaikutusten esiintymistiheys[b]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Yleinen (5 %)	0
	Interstitiaalinen keuhkosairaus[d]	Yleinen (3,8 %)[e]	1,1 %
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen (47 %)	1,4 %
	Suutulehdus[f]	Hyvin yleinen (24 %)	0,5 %
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma[g]	Hyvin yleinen (45 %)	0,7 %
	Kynsivallintulehdus[h]	Hyvin yleinen (33 %)	0,4 %
	Kuiva iho[i]	Hyvin yleinen (32 %)	0,1 %
	Kutina[j]	Hyvin yleinen (17 %)	0,1 %
	Hiustenlähtö	Yleinen (4,6 %)	0
	Nokkosihottuma	Yleinen (1,9 %)	0,1 %
	Käsi-jalkaoireyhtymä	Yleinen (1,7 %)	0
	Ihon hyperpigmentaatio[k]	Melko harvinainen (0,8 %)	0
	Erythema multiforme[l]	Melko harvinainen (0,3 %)	0
	Ihovaskuliitti[m]	Melko harvinainen (0,3 %)	0
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi[n]	Tuntematon	
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä[o]	Harvinainen (0,02 %)	
Tutkimukset	QTc-ajan piteneminen[p]	Melko harvinainen (0,8 %)	
	Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasi-pitoisuus	Yleinen (1,6 %)	0,3 %
	Pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio[q,r]	Yleinen (3,2 %)	
(Koetuloksiin perustuvat löydökset CTCAE-asteiden muutoksina)	Alentunut leukosyyttien määrä[q]	Hyvin yleinen (65 %)	1,2 %
	Alentunut lymfosyyttien määrä[q]	Hyvin yleinen (62 %)	6 %
	Alentunut verihiutaleiden määrä[q]	Hyvin yleinen (53 %)	1,2 %
	Alentunut neutrofiilien määrä[q]	Hyvin yleinen (33 %)	3,2 %

MedDRA-elinjärjestelmä	MedDRA-termi	CIOMS-yleisyys-luokat / kokonais-esiintymistiheys (kaikki CTCAE-asteet)[b]	CTCAE-asteen 3 tai tätä vaikeampien haittavaikutusten esiintymistiheys[b]
	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus[q]	Yleinen (9 %)	0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihastulehdus	Harvinainen (0,7 %)	

[a] Tiedot ovat yhdistettyjä tietoja ADAURA-, FLAURA- ja AURA-tutkimuksista (AURA3, AURAex, AURA2 ja AURA1); yhteenvedossa ovat mukana tapahtumat ainoastaan potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhden annoksen TAGRISSO-valmistetta satunnaistettuna hoitona.
[b] National Cancer Instituten (NCI) haittavaikutusten CTCAE-luokitus (Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 4.0.
[c] Sisältää: sarveiskalvon epiteelin vioittuma, sarveiskalvon eroosio, sarveiskalvotulehdus, pisteinen sarveiskalvotulehdus.
[d] Sisältää: interstitiaalinen keuhkosairaus (1,8 %), keuhkotulehdus (1,9 %), organisoituva keuhkokuume (0,07 %).
[e] Viisi CTCAE-luokituksen asteen 5 tapahtumaa (jotka johtivat kuolemaan) ilmoitettiin.
[f] Sisältää: suun haavaumat, suutulehdus.
[g] Sisältää: akne, ihotulehdus, aknetyyppinen ihottuma, lääkeaineihottuma, ihon punoitus, karvatupen tulehdus, märkärakkula, ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, kutiava ihottuma, rakkulainen ihottuma, ihon pinnallinen haavauma.
[h] Sisältää: kynsipedin sairaudet, kynsipedin infektio, kynsipedin tulehdus, kynsien värjäytyminen, kynsisairaus, kynsien surkastuminen, kynsitulehdus, kynsien pigmentaatio, harjanteet kynsissä, kynsitoksisuus, kynsikipu, kynsien lohkeilu, kynnen irtoaminen, kaikkien kynsien irtoaminen, kynsien pehmeneminen, kynsivallintulehdus.
[i] Sisältää: kuiva iho, ekseema, ihon halkeamat, kseroderma, kseroosi.
[j] Sisältää: silmäluomien kutina, kutina, yleistynyt kutina.
[k] Erythema dyschromicum perstans -tapauksia on raportoitu markkinoilletulon jälkeen.
[l] ADAURA-, AURA- ja FLAURA-tutkimuksissa viisi potilasta 1 479 potilaasta ilmoitti erythema multiformea. Markkinoilletulon jälkeen on myös raportoitu erythema multiformea, mukaan lukien 7 raporttia markkinoilletulon jälkeisestä seurantatutkimuksesta (N = 3 578).
[m] Arvioitu esiintymistiheys. Piste-estimaatin 95 %:n luottamusvälin yläraja on 3/1 142 (0,3 %).
[n] Raportoitu markkinoilletulon jälkeisen käytön aikana.
[o] Yksi tapahtuma raportoitiin markkinoilletulon jälkeisessä tutkimuksessa, ja esiintymistiheys perustuu ADAURA-, FLAURA- ja AURA-tutkimuksiin ja markkinoilletulon jälkeiseen tutkimukseen (N = 5 057).
[p] Kuvaa niiden potilaiden ilmaantuvuutta, joilla QTcF-aika on pidentynyt yli 500 ms:iin.
[q] Kuvaa laboratoriolöydösten, ei ilmoitettujen haittavaikutusten, ilmaantuvuutta.
[r] Kuvaa pienenemistä vähintään 10 prosenttiyksiköllä ja laskua alle 50 %:iin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

ADAURA-, FLAURA- ja AURA-tutkimuksissa ILD:n esiintyvyys oli 11 % etniseltä taustaltaan japanilaisilla potilailla, 1,6 % etniseltä taustaltaan aasialaisilla, mutta ei japanilaisilla potilailla ja 2,5 % muilla kuin aasialaisilla potilailla. ILD:n tai ILD:n kaltaisten haittavaikutusten puhkeamisen mediaaniaika oli 84 päivää (ks. kohta 4.4).

QTc-ajan piteneminen

ADAURA-, FLAURA- ja AURA-tutkimuksiin osallistuneista 1 479 potilaasta, jotka saivat TAGRISSO-valmistetta 80 mg, 0,8 %:lla potilaista (n = 12) todettu QTc-aika oli yli 500 ms, ja 3,1 %:lla potilaista (n = 46) QTc-aika pidentyi enemmän kuin 60 ms lähtötasosta. TAGRISSO-valmisteen farmakokineettinen ja farmakodynaaminen analyysi ennusti pitoisuudesta riippuvaisen QTc-ajan pitenemisen ADAURA-, FLAURA- tai AURA-tutkimuksissa ei ilmoitettu QTc-ajan pitenemiseen liittyviä rytmihäiriöitä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Vaikutukset ruoansulatuselimistöön

ADAURA-, FLAURA- ja AURA-tutkimuksissa 47 %:lla potilaista ilmoitettiin ripulia, joista 38 % oli 1. vaikeusasteen, 7,9 % 2. asteen ja 1,4 % 3. asteen tapahtumia. Yhtään asteen 4 tai 5 haittatapahtumaa ei raportoitu. Annosta jouduttiin pienentämään 0,3 %:lla potilaista ja hoitoa tauottamaan 2 %:lla potilaista. Neljässä tapauksessa (0,3 %) tämä johti hoidon keskeyttämiseen. ADAURA-tutkimuksessa mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 22 päivää, FLAURA-tutkimuksessa 19 päivää ja AURA3-tutkimuksessa 22 päivää. Asteen 2 haittatapahtuman keston mediaani oli ADAURA-tutkimuksessa 11 päivää, FLAURA-tutkimuksessa 19 päivää ja AURA3-tutkimuksessa 6 päivää.

Hematologiset tapahtumat

TAGRISSO-valmistetta saaneilla potilailla leukosyyttien, lymfosyyttien, neutrofiilien ja verihiutaleiden laboratorioarvojen mediaanien havaittiin alenevan varhaisessa vaiheessa. Arvot vakiintuivat ajan myötä ja pysyivät sitten viitealueen alarajan yläpuolella. Haittatapahtumina ilmoitettiin leukopeniaa, lymfopeniaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Suurin osa näistä tapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia, eivätkä ne johtaneet hoidon keskeyttämiseen. Osimertinibihoidon yhteydessä on ilmoitettu harvinaisina tapauksina aplastista anemiaa, ja jotkin tapahtumat ovat johtaneet kuolemaan. Osimertinibihoito on lopetettava, jos potilaalla on varmistettu aplastinen anemia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iäkkäät

ADAURA-, FLAURA- ja AURA3-tutkimuksissa (n = 1 479) 43 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita ja 12 % oli vähintään 75-vuotiaita. Nuorempiin tutkittaviin (alle 65-vuotiaisiin) verrattuna vähintään 65-vuotiaat raportoivat enemmän tutkimuslääkkeen annoksen muuttamiseen (hoidon keskeyttämiseen tai annoksen pienentämiseen) johtaneita haittavaikutuksia (vähintään 65-vuotiaat: 16 %, alle 65-vuotiaat: 9 %). Ilmoitetut haittatapahtumat olivat tyypiltään samankaltaisia iästä riippumatta. Vanhemmat potilaat raportoivat enemmän vähintään asteen 3 haittavaikutuksia (13 %) verrattuna nuorempiin potilaisiin (8 %). Hoidon tehossa ei kaiken kaikkiaan havaittu eroa näiden tutkittavien ja nuorempien tutkittavien välillä. Nämä tulokset ovat linjassa faasin 2 AURA-tutkimusten turvallisuutta ja tehoa koskevien tulosten kanssa.

Pienipainoiset

Potilailla, jotka saivat TAGRISSO-valmistetta 80 mg:n annoksella ja joiden paino oli pieni (alle 50 kg), ilmoitettiin enemmän vähintään asteen 3 haittavaikutuksia (46 %:lla) ja QTc-ajan pidentymistä (12 %:lla) kuin potilailla, joiden paino oli suurempi (vähintään 50 kg) (vähintään asteen 3 haittavaikutuksia 31 %:lla ja QTc-ajan pidentymistä 5 %:lla).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

TAGRISSO-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa pienelle määrälle potilaita annettiin korkeintaan 240 mg:n vuorokausiannoksia, eikä annosta rajoittavaa toksisuutta havaittu. Näissä tutkimuksissa potilailla, jotka saivat TAGRISSO-valmistetta 160 mg:n ja 240 mg:n vuorokausiannoksella, ilmeni useita tyypillisiä EGFR-TKI:n aiheuttamia haittavaikutuksia (pääasiassa ripulia ja ihottumaa) useammin ja vaikeampina kuin 80 mg:n annosta saaneilla. Vahingossa tapahtuneista yliannostuksista ihmisillä on vain vähän tietoa. Kaikki olivat yksittäisiä tapauksia, joissa potilas oli erehdyksessä ottanut ylimääräisen TAGRISSO-valmisteen vuorokausiannoksen, eikä niillä ollut kliinisiä seurauksia.

TAGRISSO-valmisteen yliannostukseen ei ole olemassa erityistä hoitoa. Epäiltäessä yliannostusta TAGRISSO-hoito on keskeytettävä ja aloitettava oireiden mukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät; ATC-koodi: L01EB04

Vaikutusmekanismi

Osimertinibi on tyrosiinikinaasin inhibiittori (TKI). Se estää irreversiibelisti sellaisia EGFR:iä, joissa on herkistäviä mutaatioita (EGFRm) ja TKI-resistenssimutaatio T790M.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että osimertinibilla on suuri teho ja kyky inhiboida EGFR:ää (näennäinen IC_{50} 6–54 nM fosfo-EGFR:ää vastaan) kaikissa kliinisesti merkittävissä NSCLC-solulinjoissa, joissa on herkistävä EGFR-mutaatio ja T790M-mutaatio. Tämä johtaa solujen kasvun estymiseen, kun taas vaikutus villityypin EGFR:ää vastaan solulinjoissa on huomattavasti pienempi (näennäinen IC_{50} 480 nM – 1,8 µM fosfo-EGFR:ää vastaan). *In vivo* -tutkimuksissa osimertinibin antaminen suun kautta pienensi kasvainta EGFRm- ja T790M-NSCLC-vieraslajisiirre- ja siirtogeenisten hiirten keuhkokasvainmalleissa.

Sydämen elektrofysiologia

TAGRISSO-valmisteen QTc-aikaa pidentävää vaikutusta arvioitiin 210 potilaalla, jotka saivat AURA2-tutkimuksessa 80 mg osimertinibia vuorokaudessa. Osimertinibin vaikutusta QTc-aikoihin arvioitiin tekemällä sarja EKG-tutkimuksia kerta-annoksen jälkeen sekä vakaassa tilassa. Farmakokineettisen ja farmakodynaamisen analyysin perusteella lääkkeen 80 mg:n annokseen liittyvä ennustettu QTc-ajan piteneminen on 14 ms, ylärajan ollessa 16 ms (90 %:n luottamusväli).

Kliininen teho ja turvallisuus

EGFR-mutaatiopositiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) liitännäishoito potilailla, joista osa oli saanut aiemmin liitännäissolunsalpaajahoitoa – ADAURA

TAGRISSO-valmisteen teho ja turvallisuus EGFR-mutaatiopositiivisen (Ex19del tai L858R) ei-pienisoluisen keuhkosyövän liitännäishoitona potilailla, joille oli tehty täydellinen kasvaimen resektio ja mahdollisesti annettu myös aiempaa liitännäissolunsalpaajahoitoa, osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (ADAURA).

Tutkimukseen soveltuvilla potilailla oli oltava leikattavissa oleva levinneisyysasteen IB–IIIA kasvain (American Joint Commission on Cancer -organisaation [AJCC] 7. painoksen mukaisesti) ja EGFR-mutaatio (Ex19del tai L858R), joka oli todettu prospektiivisesti keskuslaboratoriossa Cobas-EGFR-mutaatiotestillä joko biopsianäytteestä tai leikkauspreparaatista.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan TAGRISSO-valmistetta (n = 339, 80 mg suun kautta kerran vuorokaudessa) tai lumelääkettä (n = 343) heidän toivuttuaan leikkauksesta ja tavanomaisesta liitännäissolunsalpaajahoidosta, jos sitä oli annettu. Potilaat, jotka eivät saaneet solunsalpaajia liitännäishoitona, satunnaistettiin 10 viikon kuluessa leikkauksesta ja potilaat, jotka saivat solunsalpaajia liitännäishoitona, satunnaistettiin 26 viikon kuluessa leikkauksesta. Satunnaistamisessa käytettiin stratifikaatiotekijöinä EGFR-mutaation tyyppiä (Ex19del tai L858R), etnistä taustaa (aasialainen tai muu kuin aasialainen) ja levinneisyysastetta, joka määritettiin perkutaanisella transtorakaalisella neulabiopsialla (pTNM; levinneisyysaste IB tai II tai IIIA) AJCC:n 7. painoksen

perusteella. Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti uusiutui, potilaalla ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä, tai 3 vuotta täyttyi.

Tärkein tehoa kuvaava päätetapahtuma oli tutkijalääkärin arvioima tautivapaa elossaoloaika (DFS) potilailla, joiden syövän levinneisyysaste oli II–IIIA. Tehoa kuvaavana päätetapahtumana oli myös tutkijalääkärin arvioima DFS potilailla, joiden syövän levinneisyysaste oli IB–IIIA (koko populaatio). Muita tehoa kuvaavia päätetapahtumia olivat tautivapaan elossaolon osuus, kokonaiselossaoloaika (OS), kokonaiselossaolo-osuus ja aika terveyteen liittyvän elämänlaadun (HRQoL) huononemiseen SF-36-mittarilla mitattuna.

Koko tutkimuspopulaation demografiset tiedot ja tautitiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 63 vuotta (vaihteluväli 30–86 vuotta), vähintään 75-vuotiaita 11 %, naisia 70 % ja aasialaisia 64 %. 72 % potilaista ei ollut koskaan tupakoinut. WHO:n mukainen suorituskykyluokitus oli 0 (64 %:lla potilaista) tai 1 (36 %:lla). Levinneisyysaste oli 31 %:lla IB, 34 %:lla II ja 35 %:lla IIIA. Mitä tulee EGFR-mutaatiostatukseen, 55 %:lla oli eksonin 19 deleetio ja 45 %:lla oli eksonin 21 L858R-substituutiomutaatio; 9 potilaalla (1 %) oli samanaikaisesti myös *de novo* T790M-mutaatio. Useimmat potilaat (60 %) saivat liitännäishoitona solunsalpaajia ennen satunnaistamista (IB: 26 %; IIA: 71 %; IIB: 73 %; IIIA: 80 %). DFS-analyysin ajankohtana 205 potilasta (61 %) sai edelleen aktiivista hoitoa; niistä 73 potilaasta (11 %), joilla oli mahdollisuus suorittaa 3 vuoden hoitojakso loppuun, 40 potilasta kuului osimertinibihaaraan (12 %) ja 33 potilasta lumehaaraan (10 %).

Tauti uusiutui 37 potilaalla TAGRISSO-hoidon aikana. Yleisimmin ilmoitettuja uusiutumispaikkoja olivat keuhkot (19 potilasta), imusolmukkeet (10 potilasta) ja keskushermosto (5 potilasta). Tauti uusiutui 157 potilaalla lumehoidon aikana. Yleisimmin ilmoitettuja uusiutumispaikkoja olivat keuhkot (61 potilasta), imusolmukkeet (48 potilasta) ja keskushermosto (34 potilasta).

ADAURA-tutkimuksessa todettiin, että taudin uusiutumisen tai kuoleman riski oli TAGRISSO-haarassa tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin lumehaarassa, kun syövän levinneisyysaste oli II–IIIA. Vastaavia tuloksia todettiin potilailla, joiden syövän levinneisyysaste oli IB–IIIA.

Taulukossa 3 esitetään yhteenveto ADAURA-tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista tutkijalääkärin arvion mukaisesti.

Taulukko 3. ADAURA-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (tutkijalääkärin arvio)

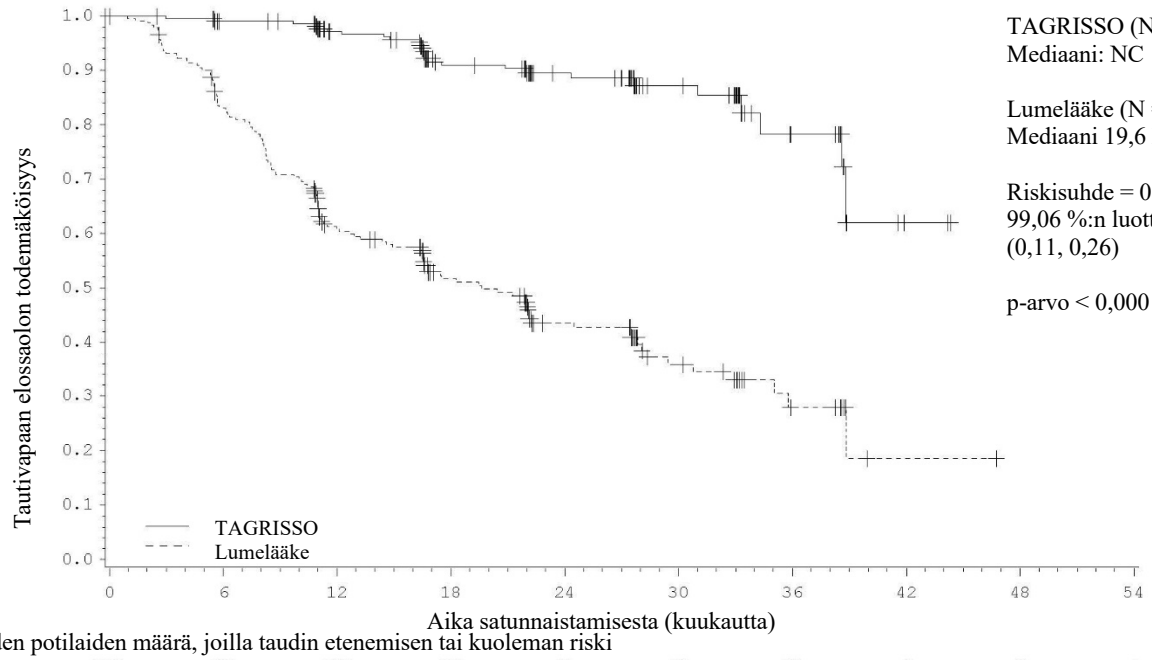
	Potilaat, joiden syövän levinneisyysaste oli II–IIIA		**Potilaat, joiden syövän levinneisyysaste oli IB–IIIA**	
Tehoa kuvaava muuttuja	**TAGRISSO (N = 233)**	**Lumelääke (N = 237)**	**TAGRISSO (N = 339)**	**Lumelääke (N = 343)**
Tautivapaa elossaoloaika (DFS)				
Tapahtumien lukumäärä (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Uusiutunut tauti (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Kuolemat (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Tautivapaan elossaolon (DFS) mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	NC (38,8, NC)	19,6 (16,6, 24,5)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0, 35,0)
HR (99,06 %:n luottamusväli); p-arvo	0,17 (0,11, 0,26); p < 0,0001[a]		0,20 (0,14, 0,30); p < 0,0001[b]	
Tautivapaan elossaolon (DFS) osuus 12 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)

Tautivapaan elossaolon (DFS) osuus 24 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
Tautivapaan elossaolon (DFS) osuus 36 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)[c, d]	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

HR = riskisuhde; NC = ei laskettavissa
DFS-tulokset perustuvat tutkijalääkärin arvioon.
Riskisuhde < 1 suosii TAGRISSO-valmistetta.
DFS-tulosten osalta seuranta-ajan mediaani oli 22,1 kuukautta TAGRISSO-valmistetta saaneilla, 14,9 kuukautta lumelääkettä saaneilla (kun syövän levinneisyysaste oli II–IIIA) ja 16,6 kuukautta lumelääkettä saaneilla (kun syövän levinneisyysaste oli IB–IIIA).
DFS-tulokset perustuvat ensisijaiseen analyysiin (17.1.2020).
[a] Korjattu välianalyysin suhteen (maturiteetti 33 %), tilastollisen merkitsevyyden saavuttaminen edellytti p-arvoa < 0,0094.
[b] Korjattu välianalyysin suhteen (maturiteetti 29 %), tilastollisen merkitsevyyden saavuttaminen edellytti p-arvoa < 0,0088.
[c] Potilaita, joilla oli taudin etenemisen tai kuoleman riski 36 kuukauden kohdalla, oli TAGRISSO-haarassa 18 ja lumelääkehaarassa 9 (potilaat, joiden syövän levinneisyysaste oli II–IIIA).
[d] Potilaita, joilla oli taudin etenemisen tai kuoleman riski 36 kuukauden kohdalla, oli TAGRISSO-haarassa 27 ja lumelääkehaarassa 20 (potilaat, joiden syövän levinneisyysaste oli IB–IIIA).

Lopullisessa kokonaiselossaoloaika-analyysissa (tiedonkeruun katkaisupiste 27.1.2023) todettiin, että kokonaiselossaolotulokset olivat tilastollisesti merkitsevästi paremmat TAGRISSO-hoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla sekä niiden potilaiden joukossa, joiden taudin levinneisyysaste oli II–IIIA (100 kokonaiselossaolotapahtumaa [maturiteetti 21 %]; riskisuhde [HR] = 0,49; 95,03 %:n luottamusväli: 0,33, 0,73; p-arvo = 0,0004), että koko populaatiossa (IB–IIIA; 124 kokonaiselossaolotapahtumaa [maturiteetti 18 %]; riskisuhde = 0,49; 95,03 %:n luottamusväli: 0,34, 0,70; p-arvo < 0,0001). Kummassakaan potilasryhmässä kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu kummassakaan hoitohaarassa eivätkä 95 %:n luottamusvälit olleet laskettavissa. Kokonaiselossaoloajan seuranta-ajan mediaanikesto kaikilla potilailla oli TAGRISSO-haarassa 59,9 kuukautta (potilailla, joiden taudin levinneisyysaste oli II–IIIA) ja 60,4 kuukautta (potilailla, joiden taudin levinneisyysaste oli IB–IIIA) ja lumelääkehaarassa 56,2 kuukautta (potilailla, joiden taudin levinneisyysaste oli II–IIIA) ja 59,4 kuukautta (potilailla, joiden taudin levinneisyysaste oli IB–IIIA).

Kuva 1. Tautivapaata elossaoloaikaa kuvaava Kaplan–Meier-käyrä potilailla, joiden taudin levinneisyysaste oli II–IIIA (tutkijalääkärin arvio)



TAGRISSO (N = 233)
Mediaani: NC

Lumelääke (N = 237)
Mediaani 19,6 kuukautta

Riskisuhde = 0,17
99,06 %:n luottamusväli
(0,11, 0,26)

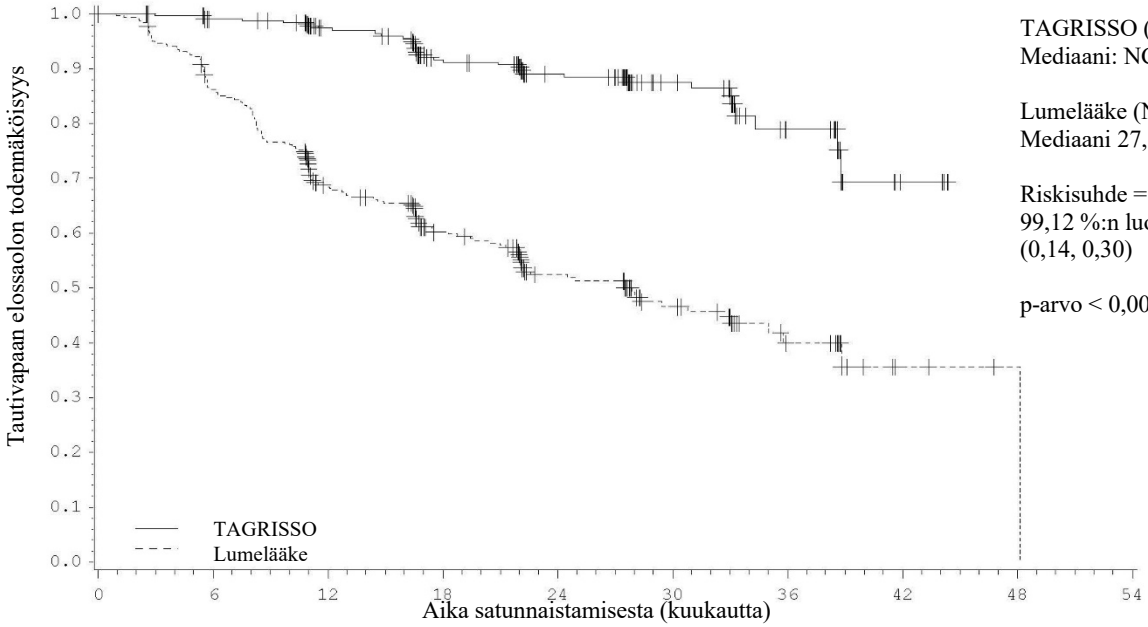
p-arvo < 0,0001

Niiden potilaiden määrä, joilla taudin etenemisen tai kuoleman riski

TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0	0
Lumelääke	237	190	127	82	51	27	9	1	0	0

+ Sensuroidut potilaat.
Kuvan alla olevat luvut kuvaavat niiden potilaiden määriä, joilla on riski taudin etenemiseen tai kuolemaan.
NC = ei laskettavissa.

Kuva 2. Tautivapaata elossaoloaikaa kuvaava Kaplan–Meier-käyrä potilailla, joiden taudin levinneisyysaste oli IB–IIIA (koko populaatio) (tutkijalääkärin arvio)



TAGRISSO (N = 339)
Mediaani: NC

Lumelääke (N = 343)
Mediaani 27,5 kuukautta

Riskisuhde = 0,20
99,12 %:n luottamusväli
(0,14, 0,30)

p-arvo < 0,0001

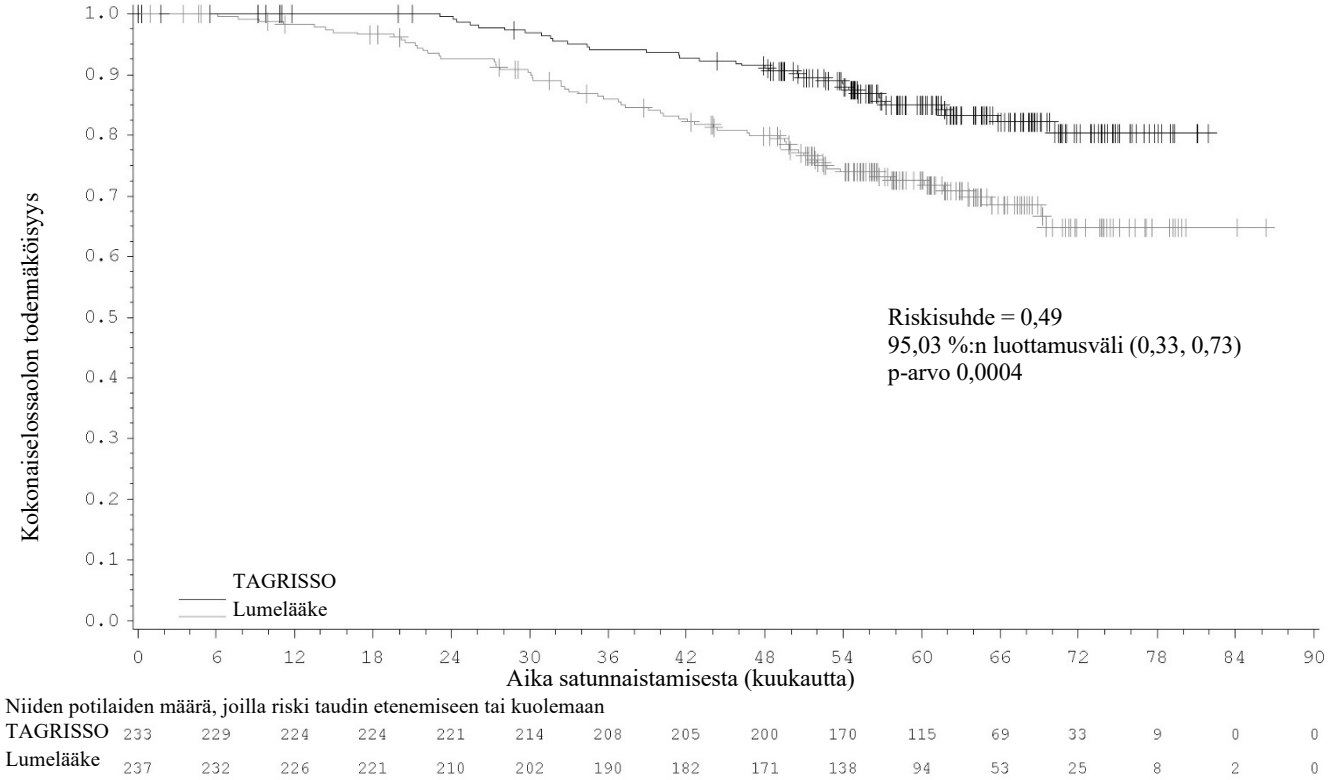
Niiden potilaiden määrä, joilla taudin etenemisen tai kuoleman riski

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

+ Sensuroidut potilaat.
Kuvan alla olevat luvut kuvaavat niiden potilaiden määriä, joilla on riski taudin etenemiseen tai kuolemaan.
NC = ei laskettavissa.

TAGRISSO-hoito paransi johdonmukaisesti tautivapaata elossaoloaikaa verrattuna lumelääkkeeseen kaikissa analysoiduissa ennalta määritellyissä alaryhmissä, joiden määrittelyperusteina olivat mm. etninen tausta, ikä, sukupuoli ja EGFR-mutaation tyyppi (Ex19Del tai L858R).

Kuva 3. Kokonaiselossaoloaikaa kuvaava Kaplan–Meier-käyrä potilailla, joiden taudin levinneisyysaste oli II–IIIA



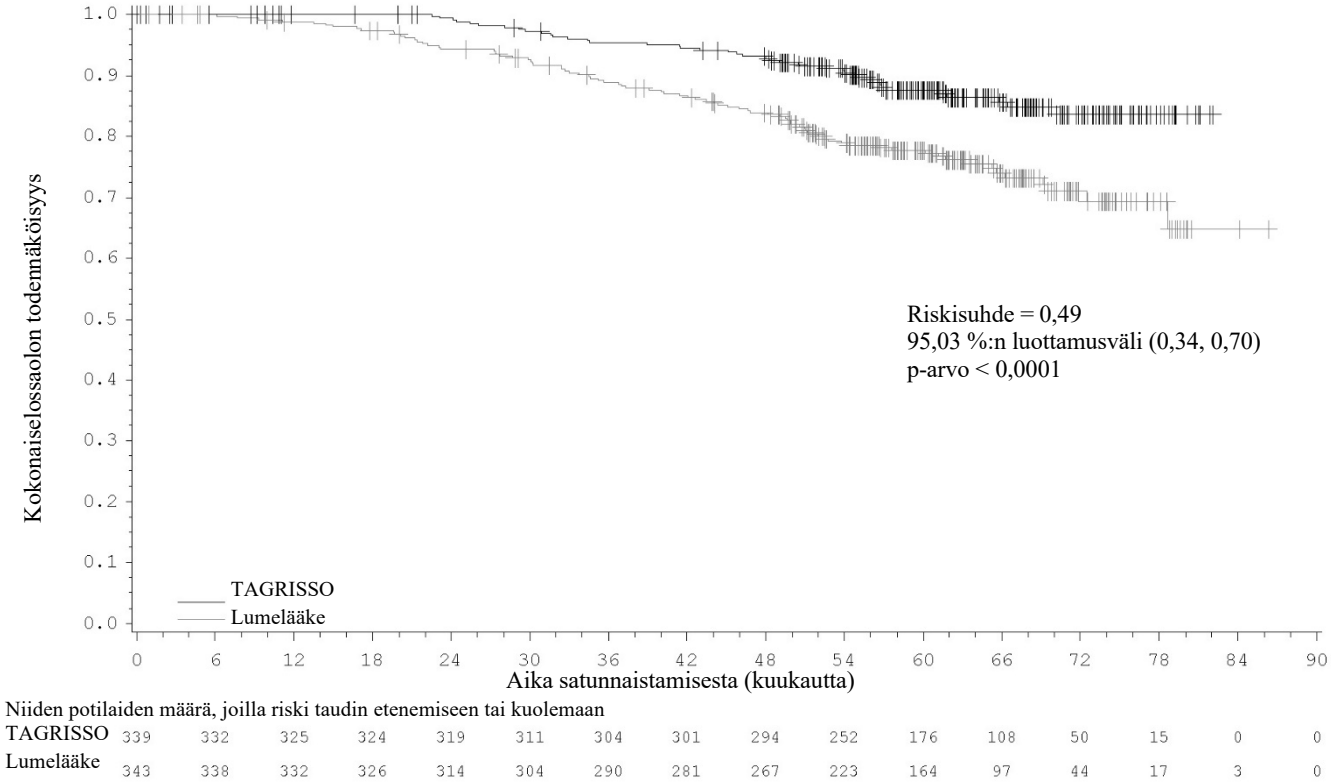
Niiden potilaiden määrä, joilla riski taudin etenemiseen tai kuolemaan

TAGRISSO	233	229	224	224	221	214	208	205	200	170	115	69	33	9	0	0
Lumelääke	237	232	226	221	210	202	190	182	171	138	94	53	25	8	2	0

+ Sensuroidut tutkittavat.

Kuvan alla olevat luvut kuvaavat niiden tutkittavien määriä, joilla on riski taudin etenemiseen tai kuolemaan.

Kuva 4. Kokonaiselossaoloaikaa kuvaava Kaplan–Meier-käyrä potilailla, joiden taudin levinneisyysaste oli IB–IIIA (koko populaatio)



Niiden potilaiden määrä, joilla riski taudin etenemiseen tai kuolemaan

TAGRISSO	339	332	325	324	319	311	304	301	294	252	176	108	50	15	0	0
Lumelääke	343	338	332	326	314	304	290	281	267	223	164	97	44	17	3	0

+ Sensuroidut tutkittavat.
Kuvan alla olevat luvut kuvaavat niiden tutkittavien määriä, joilla on riski taudin etenemiseen tai kuolemaan.

Keskushermoston tautivapaan elossaoloajan eksploratiivisessa analyysissä (aika taudin etenemiseen keskushermostossa tai kuolemaan), jossa TAGRISSO-hoitoa saaneita potilaita verrattiin lumelääkettä saaneisiin, riskisuhde oli 0,18 (95 %:n luottamusväli 0,10, 0,33; p < 0,0001) koko populaatiossa (levinneisyysasteet IB–IIIA).

Potilaan ilmoittamat vaikutukset (Patient Reported Outcomes, PRO)

ADAURA-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin SF-36v2-kyselylomakkeella [Short Form (36) Health Survey, versio 2]. SF-36v2-lomake täytettiin 12 viikon kohdalla, 24 viikon kohdalla ja tämän jälkeen 24 viikon välein satunnaistamisesta laskettuna aina hoidon päättymiseen tai keskeyttämiseen asti. Kokonaisuutena arvioiden terveyteen liittyvä elämänlaatu säilyi molemmissa haaroissa hyvänä 30 kuukauteen asti: vähintään 70 %:lla potilaista, joiden syövän levinneisyysaste oli II–IIIA, ei todettu SF-36-lomakkeen fyysisen osion tulosten kliinisesti merkittävää huononemista eikä kuolemaa (70 % TAGRISSO-haarassa ja 76 % lumelääkehaarassa) eikä SF-36-lomakkeen psyykkisen osion tulosten kliinisesti merkittävää huononemista eikä kuolemaa (70 % TAGRISSO-haarassa ja 71 % lumelääkehaarassa).

<u>Aiemmin hoitamaton EGFR-mutaatiopositiivinen paikallisesti edennyt tai metastaattinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC) – FLAURA</u>

TAGRISSO-valmisteen teho ja turvallisuus osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (FLAURA) sellaisten potilaiden hoidossa, joilla oli EGFR-mutaatiopositiivinen, paikallisesti edennyt, kuratiiviseen leikkaukseen tai sädehoitoon soveltumaton, tai metastaattinen NSCLC ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa edenneeseen tautiin. Edellytyksenä oli, että potilaan kasvainkudosnäytteistä oli todettu paikallisella tai keskitetyllä

määrityksellä toinen kahdesta yleisestä EGFR-mutaatiosta, joiden tiedetään liittyvän EGFR-TKI-herkkyyteen (Ex19del tai L858R).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko TAGRISSO-valmistetta (n = 279, 80 mg suun kautta kerran vuorokaudessa) tai EGFR-TKI-vertailuvalmistetta (n = 277; gefitinibi 250 mg suun kautta kerran vuorokaudessa tai erlotinibi 150 mg suun kautta kerran vuorokaudessa). Satunnaistamisen yhteydessä tehty stratifiointi perustui EGFR-mutaatiotyyppiin (Ex19del tai L858R) ja etniseen taustaan (aasialaiset tai muut kuin aasialaiset). Potilas sai tutkimushoitoa, kunnes hänelle kehittyi intoleranssi hoidolle tai tutkijalääkäri katsoi, että potilas ei enää kliinisesti hyötynyt hoidosta. EGFR-TKI-vertailuvalmistetta saaneet potilaat saivat taudin etenemisen jälkeen vaihtaa avoimeen TAGRISSO-hoitoon, jos kasvainnäytteiden T790M-mutaatiotestin tulos oli positiivinen. Ensisijainen tehoa kuvaava päätetapahtuma oli tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaa elossaoloaika (PFS).

Koko tutkimuspopulaation demografiset tiedot ja tautitiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 64 vuotta (vaihteluväli 26–93 vuotta), vähintään 75-vuotiaita 14 %, naisia 63 %, valkoihoisia 36 %, aasialaisia 62 %, 64 % tutkittavista ei ollut koskaan tupakoinut, 100 %:lla potilaista WHO:n mukainen suorituskykyluokitus oli 0 tai 1. 36 %:lla potilaista oli metastaattinen luusairaus, 35 %:lla potilaista oli rintakehän ulkopuolisia metastaaseja sisäelimissä ja 21 %:lla potilaista oli keskushermostometastaaseja (todettu keskushermostossa sijaitseva leesio lähtötilanteessa, todettu aiemmin sairaushistoriassa ja/tai aiemman leikkauksen ja/tai keskushermostometastaaseihin aiemmin annetun sädehoidon perusteella).

TAGRISSO-valmisteen osoitettiin pidentävän etenemisvapaata elossaoloaikaa (PFS) kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi verrattuna EGFR-TKI-vertailuvalmisteeseen (mediaani PFS TAGRISSO-valmisteella 18,9 kuukautta ja EGFR-TKI-vertailuvalmisteella 10,2 kuukautta, riskisuhde = 0,46, 95 %:n luottamusväli: 0,37, 0,57; p < 0,0001). Tutkijalääkärin arvioimista FLAURA-tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 4, ja Kaplan–Meier-käyrä etenemisvapaasta elossaoloajasta on esitetty kuvassa 5. Kokonaiselossaolotietojen lopullisen analyysin kohdalla (kokonaiselossaoloaika, maturiteetti 58 %) potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan TAGRISSO-valmistetta, osoitettiin tilastollisesti merkitsevästi pidempi kokonaiselossaoloaika riskisuhteella 0,799 (95,05 %:n luottamusväli: 0,641, 0,997) ja kliinisesti merkittävä pidempi elossaoloajan mediaani verrattuna EGFR-TKI-vertailuvalmisteeseen (taulukko 4 ja kuva 6). TAGRISSO-valmistetta saaneista potilaista oli elossa suurempi osuus 12 kuukauden kohdalla (89 %), 18 kuukauden kohdalla (81 %), 24 kuukauden kohdalla (74 %) ja 36 kuukauden kohdalla (54 %) kuin EGFR-TKI-vertailuvalmistetta saaneista potilaista (12 kuukauden kohdalla 83 %, 18 kuukauden kohdalla 71 %, 24 kuukauden kohdalla 59 % ja 36 kuukauden kohdalla 44 %). Taudin etenemisen jälkeen todettujen päätetapahtumien analyysi osoitti, että etenemisvapaaseen elossaoloaikaan liittyvä hyöty säilyi seuraavien linjojen hoitojen aikana.

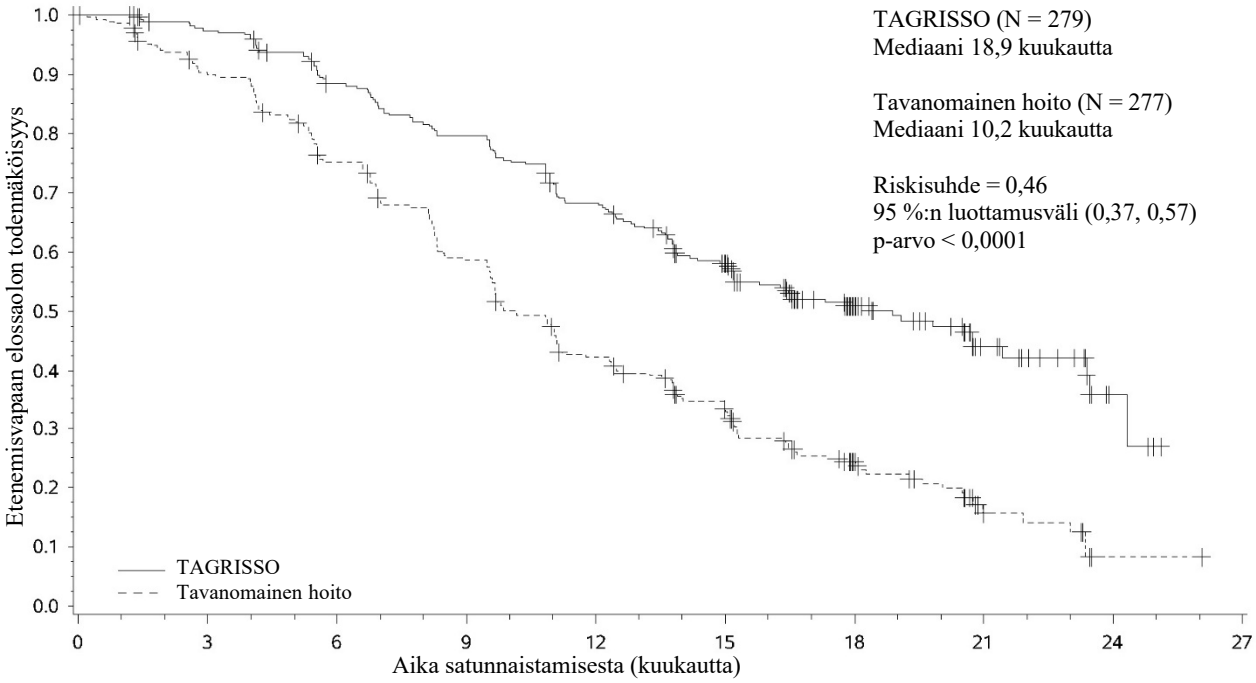
Taulukko 4. FLAURA-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (tutkijalääkärin arvio)

Tehoa kuvaava muuttuja	**TAGRISSO (N = 279)**	**EGFR-TKI-vertailuhoito (gefitinibi tai erlotinibi) (N = 277)**
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)		
Tapahtumien lukumäärä (maturiteetti 62 %)	136 (49)	206 (74)
Mediaani PFS, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
HR (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,46 (0,37, 0,57); p < 0,0001	
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
Kuolemien lukumäärä (maturiteetti 58 %)	155 (56)	166 (60)

Mediaani OS, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95,05 %:n luottamusväli); p-arvo	0,799 (0,641, 0,997); p = 0,0462[†]	
Objektiivinen hoitovaste (ORR)[*1]		
Vasteiden määrä (n), hoitovaste (95 %:n luottamusväli)	223 80 % (75, 85)	210 76 % (70, 81)
Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli); p-arvo	1,3 (0,9, 1,9); p = 0,2421	
Vasteen kesto (DoR)[*]		
Vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
Toinen PFS ensimmäisen seuraavan hoidon aloittamisen jälkeen (PFS2)		
Niiden potilaiden lukumäärä, joilla tauti eteni toisen kerran (%)	73 (26)	106 (38)
Mediaani PFS2, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	NC (23,7, NC)	20,0 (18,0, NC)
HR (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,58 (0,44, 0,78); p = 0,0004	
Aika satunnaistamisesta ensimmäiseen seuraavaan hoitoon tai kuolemaan (TFST)		
Niiden potilaiden lukumäärä, jotka saivat ensimmäistä seuraavaa hoitoa tai kuolivat (%)	115 (41)	175 (63)
Mediaani TFST, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	23,5 (22,0, NC)	13,8 (12,3, 15,7)
HR (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,51 (0,40, 0,64); p < 0,0001	
Aika satunnaistamisesta toiseen seuraavaan hoitoon tai kuolemaan (TSST)		
Niiden potilaiden lukumäärä, jotka saivat toista seuraavaa hoitoa tai kuolivat (%)	75 (27)	110 (40)
Mediaani TSST, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
HR (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,60 (0,45, 0,80); p = 0,0005	

HR = riskisuhde; NC = ei laskettavissa
PFS-, ORR-, DoR- ja PFS2-tulokset perustuvat tutkijalääkärin arvioon (RECIST).
[*] Perustuu vahvistamattomaan vasteeseen.
Seuranta-ajan mediaani oli 15,0 kuukautta TAGRISSO-valmistetta saaneilla ja 9,7 kuukautta EGFR-TKI-vertailuvalmistetta saaneilla potilailla.
Elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 35,8 kuukautta TAGRISSO-valmistetta saaneilla ja 27,0 kuukautta EGFR-TKI-vertailuvalmistetta saaneilla potilailla.
PFS-, ORR-, DoR-, PFS2-, TFST- ja TSST-tulokset ovat tiedonkeruun katkaisupisteeltä 12.6.2017. Kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset ovat tiedonkeruun katkaisupisteeltä 25.6.2019.
Riskisuhde < 1 suosii TAGRISSO-valmistetta, ristitulosuhde (odds ratio) > 1 suosii TAGRISSO-valmistetta.
[†] Korjattu välianalyysin suhteen (maturiteetti 25 %), tilastollisen merkitsevyyden saavuttaminen edellytti p-arvoa < 0,0495.
[1] Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) ORR-tulokset vastasivat tutkijalääkärin raportoimia tuloksia; BICR-arvion mukaan ORR oli TAGRISSO-valmisteella 78 % (95 %:n luottamusväli: 73, 83) ja EGFR-TKI-vertailuvalmisteella 70 % (95 %:n luottamusväli: 65, 76).

Kuva 5. FLAURA-tutkimuksen etenemisvapaata elossaoloaikaa kuvaavat Kaplan–Meier-käyrät (tutkijalääkärin arvio)

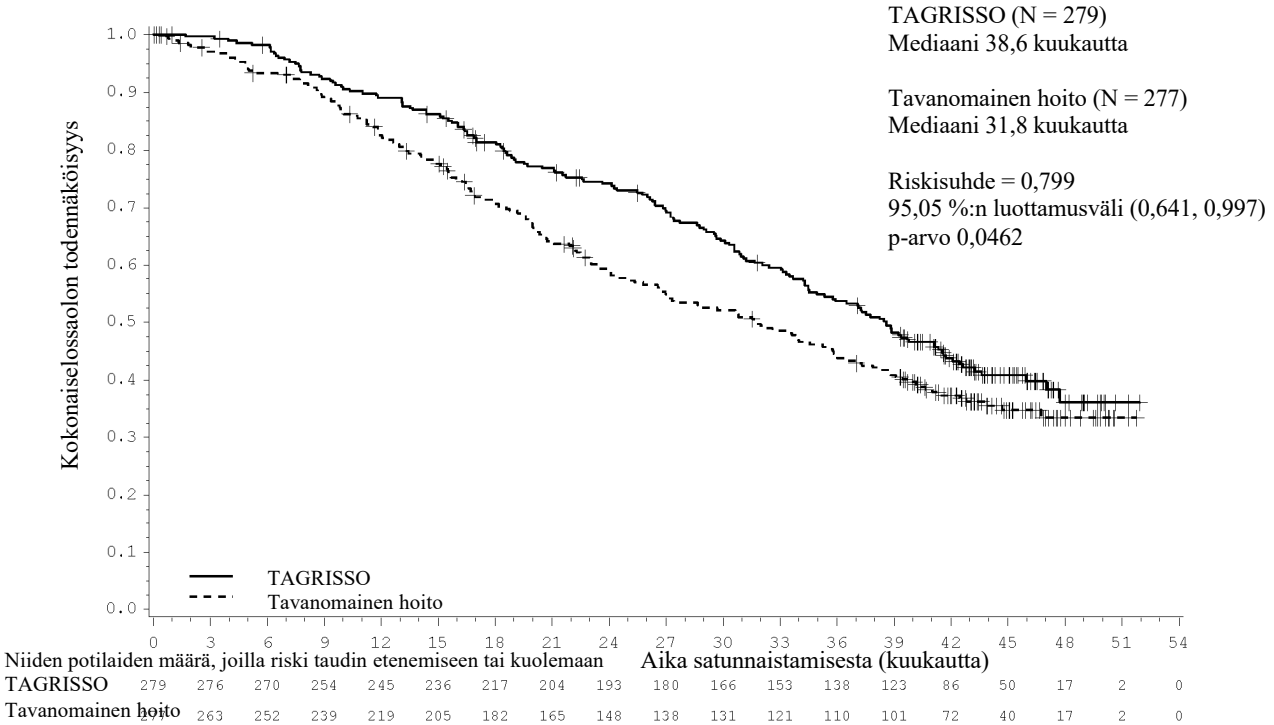


Niiden potilaiden määrä, joilla riski taudin etenemiseen tai kuolemaan

TAGRISSO	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
Tavanomainen hoito	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

+ Sensuroidut potilaat.
Kuvan alla olevat luvut kuvaavat niiden tutkittavien määriä, joilla on riski taudin etenemiseen tai kuolemaan.

Kuva 6. FLAURA-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaa kuvaavat Kaplan–Meier-käyrät



+ Sensuroidut potilaat.
Kuvan alla olevat luvut kuvaavat niiden potilaiden määriä, joilla on riski taudin etenemiseen tai kuolemaan.

Etenemisvapaaseen elossaoloaikaan liittyvä TAGRISSO-valmisteella saavutettu hyöty EGFR-TKI-vertailuvalmisteeseen verrattuna oli yhdenmukainen kaikissa ennalta analysoitaviksi määritellyissä alaryhmissä, mukaan lukien etniseen taustaan, ikään, sukupuoleen, tupakointitaustaan, lähtötilanteessa todettuun keskushermostometastaasistatukseen ja EGFR-mutaatiotyyppiin (eksonin 19 deleetio tai L858R) perustuvat alaryhmät.

Keskushermostometastaaseihin liittyvät tehoa koskevat tulokset FLAURA-tutkimuksessa

FLAURA-tutkimukseen voitiin satunnaistaa mukaan potilaita, joilla oli keskushermostometastaaseja, joita ei ollut hoidettu steroideilla, ja joiden neurologinen status oli ollut vakaa vähintään kahden viikon ajan definitiivisen hoidon ja steroidihoidon päättymisen jälkeen. 556 potilaasta 200 potilaalle oli tehty lähtötilanteessa aivokuvaus. Näiden kuvausten BICR-arvioinnin tuloksena oli alaryhmä, jossa 128/556 (23 %) potilaalla oli todettu keskushermostometastaaseja, ja näistä tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 5. FLAURA-tutkimuksessa RECIST v1.1 -kriteereillä arvioitu keskushermostoon liittyvä teho osoitti, että keskushermostoon liittyvän etenemisvapaan elossaoloajan tilastollinen merkitsevyys parani (riskisuhde = 0,48, 95 %:n luottamusväli 0,26, 0,86; p = 0,014).

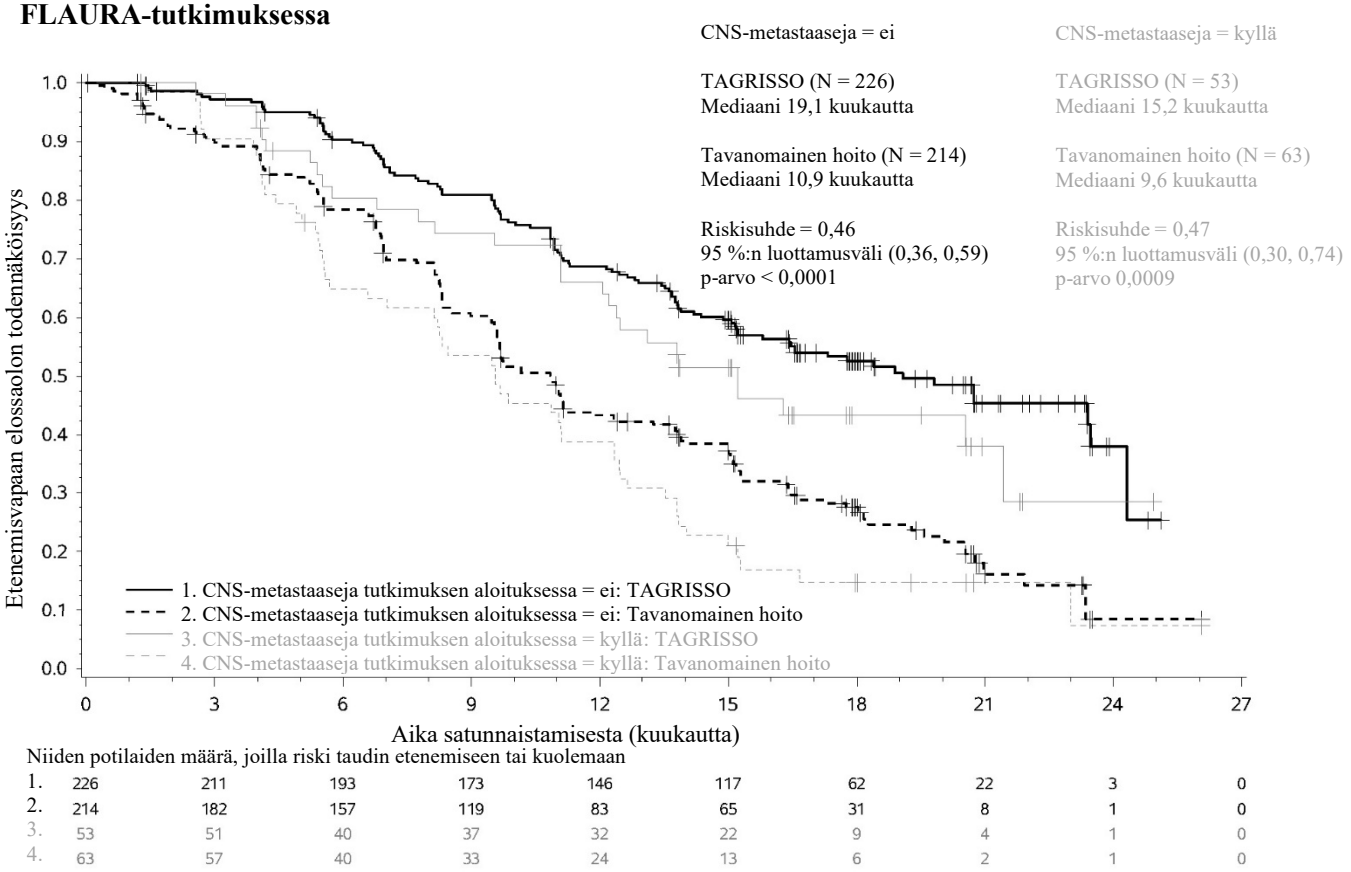
Taulukko 5. Keskushermostoon liittyvä teho BICR-arvioinnin mukaan potilailla, joilla oli keskushermostometastaaseja lähtötilanteen aivokuvauksessa FLAURA-tutkimuksessa

Tehoa kuvaava muuttuja	**TAGRISSO N = 61**	**EGFR-TKI-vertailuvalmiste (gefitinibi tai erlotinibi) N = 67**
Keskushermostoon liittyvä etenemisvapaa elossaoloaika[1]		
Tapahtumien lukumäärä (%)	18 (30)	30 (45)
Keskushermostoon liittyvän etenemisvapaan elossaoloajan mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)
HR (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,48 (0,26, 0,86); p = 0,014	
Potilaat, joilla ei ollut tapahtunut keskushermostoon liittyvää taudin etenemistä ja jotka olivat elossa 6 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Potilaat, joilla ei ollut tapahtunut keskushermostoon liittyvää taudin etenemistä ja jotka olivat elossa 12 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

HR = riskisuhde; NC = ei laskettavissa
Riskisuhde < 1 suosii TAGRISSO-valmistetta, ristitulosuhde (odds ratio) > 1 suosii TAGRISSO-valmistetta
[1] Keskushermostoon liittyvä etenemisvapaa elossaoloaika määritettiin RECIST v1.1 -kriteereillä sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BICR) tekemällä keskushermoston arvioinnilla (BICR:n lähtötilanteessa toteamat keskushermoston mitattavissa ja ei-mitattavissa olevat leesiot); n = 61 TAGRISSO-valmisteelle ja n = 67 EGFR-TKI-vertailuvalmisteelle; vasteet ovat vahvistamattomia.

FLAURA-tutkimuksessa arvioitiin ennalta määritetty etenemisvapaan elossaoloajan alaryhmä, joka perustui keskushermostometastaasistatukseen (todettu keskushermostossa sijaitseva leesio lähtötilanteessa, todettu aiemmin sairaushistoriassa ja/tai aiemman leikkauksen ja/tai keskushermostometastaaseihin aiemmin annetun sädehoidon perusteella) tutkimuksessa aloittamisen hetkellä, ja arvioinnin tulokset on esitetty kuvassa 7. Keskushermostoleesiostatuksesta tutkimuksen sisäänottovaiheessa riippumatta TAGRISSO-haaran potilailla osoitettiin tehoon liittyvä hyöty verrattuna EGFR-TKI-vertailuhaaraan, ja TAGRISSO-haarassa oli vähemmän potilaita, joilla oli uusia keskushermostoleesioita (11/279, 3,9 %), kuin EGFR-TKI-vertailuhaarassa (34/277, 12,3 %). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ei ollut keskushermostoleesioita lähtötilanteessa, uusia keskushermostoleesioita oli TAGRISSO-haarassa vähemmän (7/226, 3,1 %) kuin EGFR-TKI-vertailuhaarassa (15/214, 7,0 %).

Kuva 7. Etenemisvapaa elossaoloaika (tutkijan arvio) keskushermostometastaasistatuksen mukaan tutkimuksessa aloittamisen hetkellä, Kaplan–Meier-käyrä (koko analyysisarja) FLAURA-tutkimuksessa



Niiden potilaiden määrä, joilla riski taudin etenemiseen tai kuolemaan

1.	226	211	193	173	146	117	62	22	3	0
2.	214	182	157	119	83	65	31	8	1	0
3.	53	51	40	37	32	22	9	4	1	0
4.	63	57	40	33	24	13	6	2	1	0

+ Sensuroidut potilaat.
Kuvan alla olevat luvut kuvaavat niiden tutkittavien määriä, joilla on riski taudin etenemiseen tai kuolemaan.
CNS: keskushermosto

Potilaan ilmoittamat vaikutukset (Patient Reported Outcomes, PRO)

Potilaiden ilmoittamat oireet ja terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat tiedot kerättiin sähköisesti EORTC QLQ-C30:llä ja sen keuhkosyöpäosiolla (EORTC QLQ-LC13). LC13 täytettiin aluksi kerran viikossa ensimmäisten 6 viikon ajan ja sen jälkeen 3 viikon välein ennen taudin etenemistä ja sen jälkeen. C30 arvioitiin 6 viikon välein ennen taudin etenemistä ja sen jälkeen. Lähtötilanteessa ei havaittu eroja potilaiden ilmoittamissa oireissa, toimintakyvyssä tai terveyteen liittyvässä elämänlaadussa TAGRISSO-haaran ja EGFR-TKI-vertailuhaaran (gefitinibi tai erlotinibi) välillä. Hoitomyöntyvyys oli ensimmäisten 9 kuukauden aikana yleisesti hyvä (≥ 70 %) ja samankaltainen molemmissa haaroissa.

Keskeisten keuhkosyövän oireiden analyysi

Lähtötilanteesta kuukauteen 9 asti kerätyt tiedot osoittivat, että TAGRISSO-ryhmässä ja EGFR-TKI-vertailuryhmässä oli tapahtunut samanlaisia parannuksia potilaan ilmoittamien viiden ennalta määrätyn keskeisimmän oireen (yskä, hengenahdistus, rintakipu, väsymys ja ruokahaluttomuus) osalta, ja yskän osalta todettu parannus saavutti vahvistetun kliinisen merkittävyyden raja-arvon. TAGRISSO- ja EGFR-TKI-vertailuryhmissä potilaan ilmoittamien oireiden osalta ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja (vähintään 10 pisteen eroja) kuukauteen 9 mennessä.

Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paranemisen analyysi

Molemmilla ryhmillä ilmoitettiin samankaltaisia parannuksia useimmissa toimintakykyyn liittyvissä domeeneissa ja yleisessä terveydentilassa / terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, mikä osoittaa potilaiden kokonaisterveydentilan parantuneen. Kuukauteen 9 mennessä TAGRISSO-ryhmän ja

EGFR-TKI-vertailuryhmän välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja toimintakyvyn tai terveyteen liittyvän elämänlaadun suhteen.

Aiempaa hoitoa saaneet T790M-positiiviset NSCLC-potilaat – AURA3

TAGRISSO-hoidon turvallisuus ja teho osoitettiin satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa (AURA3) sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on paikallisesti edennyt tai metastaattinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC), jossa on EGFR:n T790M-mutaatio, ja joiden tauti on edennyt EGFR-TKI-hoidon aikana tai sen jälkeen. Tutkimuksessa edellytettiin, että kaikilla siihen osallistuvilla potilailla on ennen satunnaistamista keskuslaboratoriossa Cobas-EGFR-mutaatiotestillä määritetty EGFR T790M-mutaatiopositiivinen NSCLC. T790M-mutaatiostatus arvioitiin myös käyttämällä ctDNA:ta, joka oli eristetty tutkimuksen sisäänottovaiheen aikana otetusta plasmanäytteestä. Ensisijainen tehoa kuvaava päätetapahtuma oli tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaa elossaoloaika (Progression-Free Survival, PFS). Muita tehoa kuvaavia päätetapahtumia olivat tutkijalääkärin arvioimat objektiivinen hoitovaste (ORR), vasteen kesto (DoR) ja kokonaiselossaoloaika (OS).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 (TAGRISSO: platinapohjainen kahden valmisteen yhdistelmäkemoterapia) saamaan TAGRISSO-valmistetta (n = 279) tai platinapohjaista kahden valmisteen yhdistelmäkemoterapiaa (n = 140). Satunnaistamisen yhteydessä tehty stratifiointi perustui etniseen taustaan (aasialaiset ja muut kuin aasialaiset). TAGRISSO-haaran potilaat saivat TAGRISSO-valmistetta 80 mg suun kautta kerran vuorokaudessa, kunnes potilaalle kehittyi intoleranssi hoidolle tai tutkijalääkäri katsoi, että potilas ei enää kliinisesti hyötynyt hoidosta. Solunsalpaajahoito koostui pemetreksedista (500 mg/m^2) ja karboplatiinista (AUC5) tai pemetreksedista (500 mg/m^2) ja sisplatiinista (75 mg/m^2), jotka annettiin kunkin 21 päivän hoitosyklin päivänä 1 enintään 6 hoitosyklin ajan. Potilaat, joiden tauti ei edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon neljän hoitosyklin jälkeen, saattoivat saada pemetreksediylläpitohoitoa (pemetreksedi 500 mg/m^2 kunkin 21 päivän hoitosyklin päivänä 1). Solunsalpaajahaaran tutkittavat, joiden tauti oli edennyt objektiivisen radiologisen arvioinnin mukaan (arvion teki tutkijalääkäri ja arvion vahvisti riippumaton keskitetty kuvantamiseen erikoistunut arvioijataho), saivat mahdollisuuden aloittaa TAGRISSO-hoidon.

Koko tutkimuspopulaation demografiset tiedot ja tautitiedot lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä 62, vähintään 75-vuotiaita 15 %, naisia 64 %, valkoihoisia 32 %, aasialaisia 65 %, 68 % tutkittavista ei ollut koskaan tupakoinut, 100 %:lla potilaista WHO:n mukainen suorituskykyluokitus oli 0 tai 1. 54 %:lla potilaista oli rintakehän ulkopuolisia metastaaseja sisäelimissä, mukaan lukien 34 % potilaita, joilla oli keskushermostometastaaseja (todettu keskushermostossa sijaitseva leesio lähtötilanteessa, todettu aiemmin sairaushistoriassa ja/tai aiemman leikkauksen ja/tai keskushermostometastaaseihin aiemmin annetun sädehoidon perusteella), ja 23 % potilaita, joilla oli maksametastaaseja. 42 %:lla potilaista oli metastaattinen luusairaus.

AURA3-tutkimuksessa osoitettiin, että etenemisvapaa elossaoloaika piteni tilastollisesti merkitsevästi TAGRISSO-hoitoa saaneilla potilailla solunsalpaajahoitoon verrattuna. Tutkijalääkärin arvioimista AURA3-tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 6, ja Kaplan–Meier-käyrä etenemisvapaasta elossaoloajasta on esitetty kuvassa 8. Lopullisessa kokonaiselossaoloaika-analyysissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja hoitohaarojen välillä.

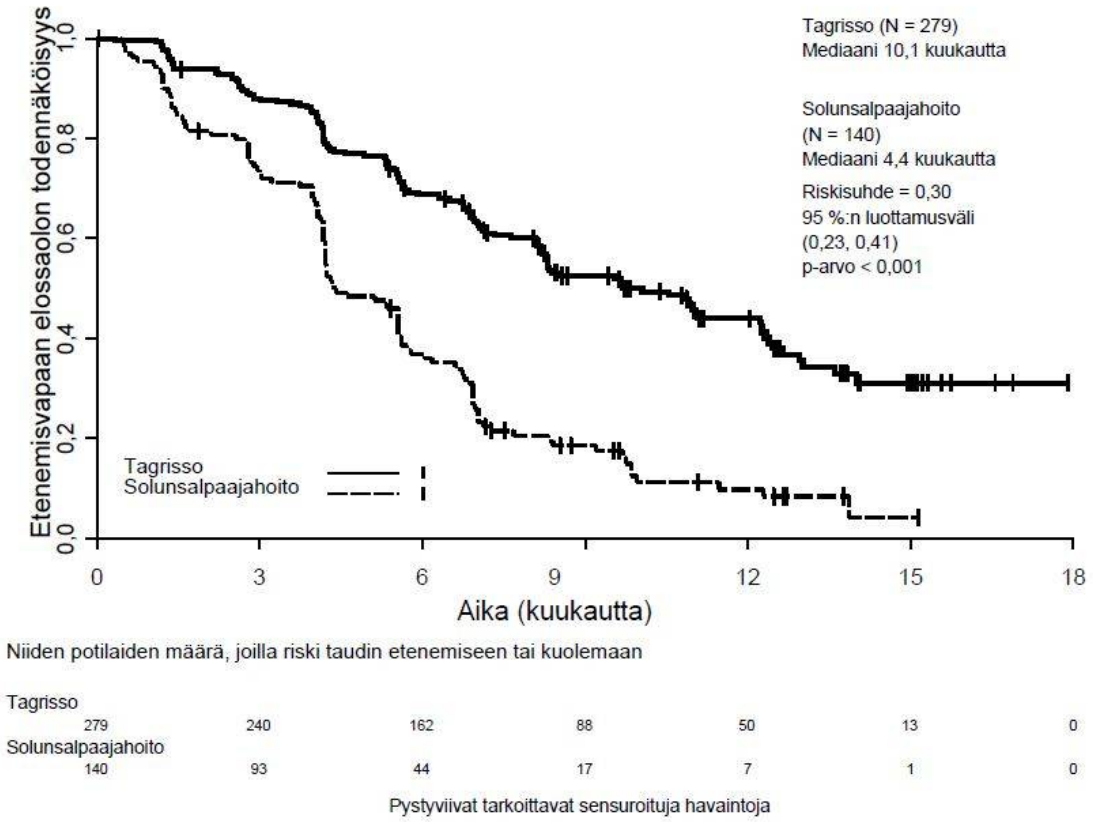
Taulukko 6. AURA3-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (tutkijalääkärin arvio)

Tehoa kuvaava muuttuja	**TAGRISSO (N = 279)**	**Solunsalpaajahoito (pemetreksedi/sisplatiini tai pemetreksedi/karboplatiini) (N = 140)**
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)		

Tapahtumien lukumäärä (maturiteetti, %)	140 (50)	110 (79)
Mediaani PFS, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	10,1 (8,3, 12,3)	4,4 (4,2, 5,6)
HR (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,30 (0,23, 0,41); p < 0,001	
Kokonaiselossaoloaika (OS)[1]		
Kuolemien lukumäärä (maturiteetti, %)	188 (67,4)	93 (66,4)
Mediaani OS, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
HR (95,56 %:n luottamusväli); p-arvo	0,87 (0,67, 1,13); p = 0,277	
Objektiivinen hoitovaste[2]		
Vasteiden määrä, hoitovaste (95 %:n luottamusväli)	197 71 % (65, 76)	44 31 % (24, 40)
Ristitulosuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli); p-arvo	5,4 (3,5, 8,5); p < 0,001	
Vasteen kesto (DoR)[2]		
Vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	9,7 (8,3, 11,16)	4,1 (3,0, 5,6)

HR = riskisuhde; NC = ei laskettavissa; OS = kokonaiselossaoloaika
Kaikki tehoa koskevat tulokset perustuvat tutkijalääkärin arvioon (RECIST).
[1]Lopullinen kokonaiselossaoloajan (OS) analyysi tehtiin, kun maturiteetti oli 67 %. Riskisuhteen luottamusväli on korjattu aiempien välianalyysien suhteen. Kokonaiselossaoloajan analyysiä ei korjattu cross-overista johtuvien mahdollisesti sekoittavien vaikutusten suhteen (99 [71 %] solunsalpaajahaaran potilasta sai seuraavaksi osimertinibihoitoa).
[2] Tutkijalääkärin arvioimat ORR- ja DoR-tulokset vastasivat sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) raportoimia tuloksia; BICR-arvion mukaan ORR oli osimertinibilla 64,9 % [95 %:n luottamusväli: 59,0, 70,5] ja solunsalpaajahoidolla 34,3 % [95 %:n luottamusväli: 25,6, 42,8]; BICR-arvion mukaan DoR oli osimertinibilla 11,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 8,3, NC) ja solunsalpaajahoidolla 3,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,9, 4,3).

Kuva 8. AURA3-tutkimuksen etenemisvapaata elossaoloaikaa kuvaavat Kaplan–Meier-käyrät (tutkijalääkärin arvio)



Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (BICR) suoritti etenemisvapaan elossaoloajan herkkyysanalyysin, jonka mukaan etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli TAGRISSO-hoidolla 11,0 kuukautta ja solunsalpaajahoidolla 4,2 kuukautta. Tämä analyysi osoitti hoitovaikutuksen (riskisuhde 0,28, 95 %:n luottamusväli: 0,20, 0,38), joka oli yhdenmukainen tutkijalääkärin arvioinnissa havaitun hoitovaikutuksen kanssa.

Kaikissa ennalta määritellyissä analysoiduissa alaryhmissä, joita olivat etniseen taustaan, ikään, sukupuoleen, tupakointitaustaan ja EGFR-mutaatioon (eksonin 19 deleetio ja L858R) perustuvat alaryhmät, havaittiin johdonmukaisesti kliinisesti merkityksellisiä parannuksia etenemisvapaassa elossaoloajassa riskisuhteilla, jotka olivat alle 0,50 TAGRISSO-hoitoa saaneiden potilaiden eduksi verrattuna solunsalpaajahoitoa saaneisiin.

Keskushermostometastaaseihin liittyvät tehoa koskevat tulokset AURA3-tutkimuksessa

Tutkimukseen voitiin randomoida mukaan potilaita, joilla oli oireettomia stabiileja aivometastaaseja, joita ei ollut hoidettu steroideilla ainakaan 4 viikkoon ennen tutkimushoidon alkamista. Taulukossa 7 on esitetty yhteenveto keskushermostoon liittyvän tehon BICR-arvioinnista RECIST v1.1 -kriteereillä alaryhmässä, jonka 116/419 (28 %) potilaalla oli todettu keskushermostometastaaseja lähtötilanteen aivokuvauksessa.

Taulukko 7. Keskushermostoon liittyvä teho BICR-arvion mukaan potilailla, joilla oli keskushermostometastaaseja AURA3-tutkimuksen lähtötilanteen aivokuvauksessa

Tehoa kuvaava muuttuja	TAGRISSO	Solunsalpaajahoito (pemetreksedi/sisplatiini tai pemetreksedi/karboplatiini)
Keskushermostoon liittyvä objektiivinen hoitovaste[1]		
Keskushermostoon liittyvä hoitovaste % (n/N) (95 %:n luottamusväli)	70 % (21/30) (51, 85)	31 % (5/16) (11 %, 59 %)
Ristitulosuhde, OR, (95 %:n luottamusväli); p-arvo	5,1 (1,4, 21); p = 0,015	
Keskushermostoon liittyvän vasteen kesto[2]		
Keskushermostoon liittyvän vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	8,9 (4,3, NC)	5,7 (NC, NC)
Keskushermostoon liittyvän sairauden hallinnan aste		
Potilaat, joilla keskushermostoon metastasoitunut tauti oli hallinnassa (DCR)	87 % (65/75) (77, 93)	68 % (28/41) (52, 82)
Ristitulosuhde, OR, (95 %:n luottamusväli); p-arvo	3 (1,2, 7,9); p = 0,021	
Keskushermostoon liittyvä etenemisvapaa elossaoloaika[3]	N = 75	N = 41
Tapahtumien lukumäärä (maturiteetti, %)	19 (25)	16 (39)
Keskushermostoon liittyvän etenemisvapaan elossaoloajan mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2, 9,7)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli); p-arvo	0,32 (0,15, 0,69); p = 0,004	

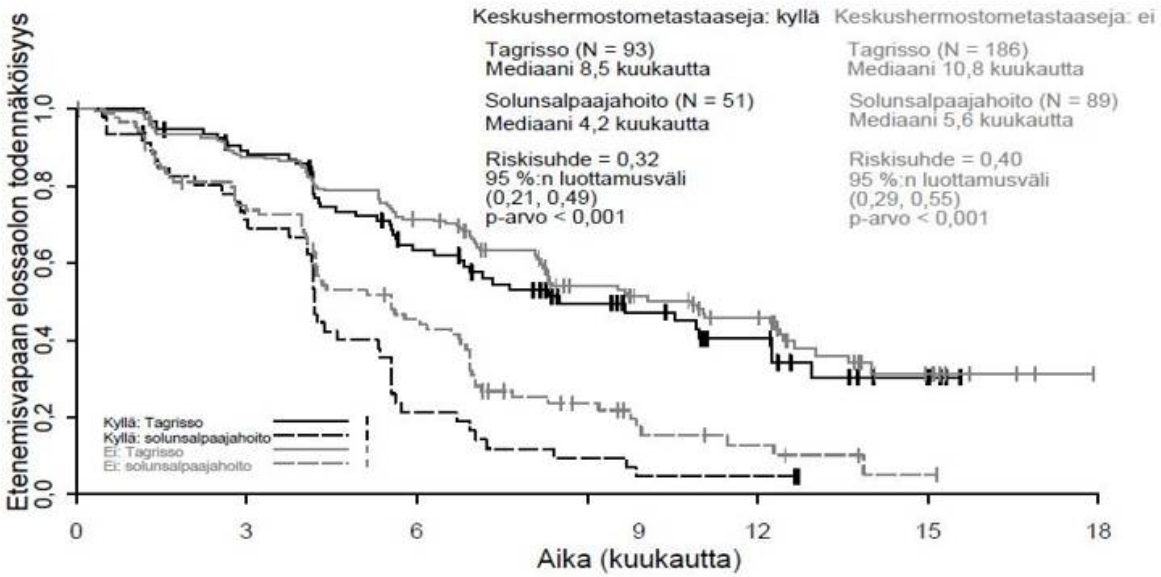
[1] Keskushermostoon liittyvä objektiivinen hoitovaste ja vasteen kesto keskushermoston BICR-arvion mukaan RECIST v1.1 -kriteereillä määritettynä populaatiossa, jossa vaste oli arvioitavissa (lähtötilanteessa mitattavissa olevia keskushermostoleesioita BICR:n mukaan), n = 30 TAGRISSO-valmisteella ja n = 16 solunsalpaajahoidolla.

[2] Perustuu ainoastaan potilaisiin, jotka saivat vasteen; DoR määriteltiin ajaksi ensimmäisestä dokumentoidusta vasteesta (täydellisestä vasteesta tai osittaisesta vasteesta) taudin etenemistapahtumaan tai kuolemaan; DCR määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, jotka saivat vasteen (täydellisen vasteen tai osittaisen vasteen) tai joiden tauti oli vakaa vähintään kuuden viikon ajan.

[3] Keskushermostoon liittyvä etenemisvapaa elossaoloaika keskushermoston BICR-arvion mukaan RECIST v1.1 -kriteereillä määritettynä koko analyysisarjanpopulaatiossa (lähtötilanteessa mitattavissa ja ei-mitattavissa olevia keskushermostoleesioita BICR:n mukaan), n = 75 TAGRISSO-valmisteella ja n = 41 solunsalpaajahoidolla.
Riskisuhde, joka on alle 1, suosii TAGRISSO-valmistetta.

AURA3-tutkimuksessa arvioitiin ennalta määritetty etenemisvapaan elossaoloajan alaryhmä, joka perustui keskushermostometastaasistatukseen tutkimuksessa aloittamisen hetkellä, ja arvioinnin tulokset on esitetty kuvassa 9.

Kuva 9. Etenemisvapaa elossaoloaika (tutkijan arvio) keskushermostometastaasistatuksen mukaan tutkimuksessa aloittamisen hetkellä, Kaplan–Meier-käyrä (koko analyysisarja) AURA3-tutkimuksessa



AURA3-tutkimuksessa osoitettiin tilastollisesti merkitsevä etenemisvapaan elossaoloajan piteneminen TAGRISSO-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna solunsalpaajahoitoa saaneisiin potilaisiin riippumatta keskushermostometastaasistatuksesta tutkimuksen sisäänottovaiheessa.

Potilaan ilmoittamat vaikutukset (Patient Reported Outcomes, PRO)

Potilaiden ilmoittamat oireet ja terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat tiedot kerättiin sähköisesti EORTC QLQ-C30:llä ja sen keuhkosyöpämoduulilla (EORTC QLQ-LC13). LC13 täytettiin aluksi kerran viikossa ensimmäisten 6 viikon ajan ja sen jälkeen 3 viikon välein ennen taudin etenemistä ja sen jälkeen. C30 arvioitiin 6 viikon välein ennen taudin etenemistä ja sen jälkeen.

Keskeisten keuhkosyövän oireiden analyysi

TAGRISSO paransi tilastollisesti merkitsevästi potilaiden ilmoittamia keuhkosyövän oireita solunsalpaajahoitoon verrattuna viiden ennalta määritellyn keskeisimmän potilaan ilmoittaman oireen (ruokahaluttomuus, yskä, rintakipu, hengenahdistus ja väsymys) osalta, kun mitattiin muutosta lähtötilanteesta kuuteen kuukauteen saakka, kuten on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8. Toistettujen mittausten sekamalli – keskeiset keuhkosyövän oireet – keskimääräinen muutos lähtötilanteesta TAGRISSO-valmistetta saaneilla potilailla solunsalpaajahoitoon verrattuna

	Ruokahaluttomuus		**Yskä**		**Rintakipu**		**Hengenahdistus**		**Väsymys**	
Hoitohaarat	TAGRISSO (279)	Solun-salpaaja-hoito (140)	TAGRISSO (279)	Solun-salpaaja-hoito (140)	TAGRISSO (279)	Solun-salpaaja-hoito (140)	TAGRISSO (279)	Solun-salpaaja-hoito (140)	TAGRISSO (279)	Solun-salpaaja-hoito (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Korjattu keskiarvo	-5,51	2,73	-12,22	-6.69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Arvioitu ero (95 %:n luottamus-väli)	-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-arvo	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

Korjattu keskiarvo ja arvioidut erot saatiin toistettujen mittausten sekamallin (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) analyysistä. Mallissa oli mukana potilas, hoito, lääkärissä käynti, käyntikohtainen hoidon vuorovaikutus, lähtötilanteen oirepistemäärä ja lähtötilanteen oireiden käyntikohtaiset vuorovaikutuksen pistemäärät, ja siinä käytettiin strukturoimatonta kovarianssimatriisia.

Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paranemisen analyysi

TAGRISSO-hoitoa saaneilla potilailla oli solunsalpaajahoitoon verrattuna merkittävästi suuremmat mahdollisuudet saavuttaa kliinisesti merkittävä paraneminen eli vähintään 10 pisteen parannus yleistä terveydentilaa ja fyysistä toimintakykyä mittaavassa EORTC-C30-kyselyssä tutkimusjakson aikana: ristitulosuhde (OR) yleiselle terveydentilalle: 2,11 (95 %:n luottamusväli 1,24, 3,67, p = 0,007); OR fyysiselle toimintakyvylle 2,79 (95 %:n luottamusväli 1,50, 5,46, p = 0,002).

Aiemmin hoitoa saaneet T790M-positiiviset NSCLC-potilaat – AURAex ja AURA2

Kahdessa yksihaaraisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, AURAex (faasin 2 kohortin laajennustutkimus [n = 201]) ja AURA2 (n = 210), tutkittiin potilaita, jotka sairastivat EGFR T790M-mutaatiopositiivista keuhkosyöpää, joka oli edennyt yhden tai useamman systeemisen hoidon aikana, mukaan lukien EGFR-TKI-hoidot. Kaikilla potilailla edellytettiin ennen hoidon aloittamista olevan keskuslaboratoriossa Cobas-EGFR-mutaatiotestillä määritetty EGFR T790M-mutaatiopositiivinen NSCLC. T790M-mutaatiostatus arvioitiin myös retrospektiivisesti käyttämällä tutkimuksen sisäänottohetkellä otetusta plasmanäytteestä eristettyä ctDNA:ta. Kaikki potilaat saivat TAGRISSO-valmistetta 80 mg kerran vuorokaudessa. Näiden kahden tutkimuksen ensisijainen tehoa kuvaava päätetapahtuma oli RECIST v.1.1 -kriteerien mukainen objektiivinen hoitovaste (objective response rate, ORR), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR). Toissijaiset tehoa kuvaavat päätetapahtumat olivat vasteen kesto (Duration of Response, DoR) ja etenemisvapaa elossaoloaika (Progression-Free Survival, PFS).

Kokonaistutkimuspopulaation tiedot (AURAex- ja AURA2-tutkimuksissa) lähtötilanteessa olivat: mediaani-ikä oli 63 vuotta, 13 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita, naisia oli 68 %, valkoihoisia 36 % ja aasialaisia 60 %. Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään yhtä aiemman linjan hoitoa. 31 % (N = 129) potilaista oli saanut yhtä aiemman linjan hoitoa (ainoastaan EGFR-TKI-hoitoa), 69 % (N = 282) oli saanut kahta tai useampaa aiemman linjan hoitoa. 72 % potilaista ei ollut koskaan tupakoinut, 100 %:lla potilaista maailman terveysjärjestö WHO:n mukainen suorituskykyluokitus oli 0 tai 1. 59 %:lla potilaista oli rintakehän ulkopuolisia metastaaseja sisäelimissä, mukaan lukien 39 % potilaita, joilla oli keskushermostometastaaseja (todettu keskushermostossa sijaitseva leesio lähtötilanteessa, todettu aiemmin sairaushistoriassa ja/tai aiemman leikkauksen ja/tai keskushermostometastaaseihin aiemmin annetun sädehoidon perusteella), ja 29 % potilaita, joilla oli maksametastaaseja. 47 %:lla potilaista oli metastaattinen luusairaus. Etenemisvapaan elossaoloajan seurannan mediaanikesto oli 12,6 kuukautta.

411 potilaalla, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa ja jotka olivat positiivisia EGFR:n T790M-mutaation suhteen, kokonais-ORR oli sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BICR) mukaan 66 % (95 %:n luottamusväli: 61, 71). Potilailla, jotka saivat BICR:n vahvistaman vasteen, mediaani-DoR oli 12,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 11, 1, ei arvioitu). ORR oli BICR:n mukaan AURAex-tutkimuksessa 62 % (95 %:n luottamusväli: 55, 68) ja AURA2-tutkimuksessa 70 % (95 %:n luottamusväli: 63, 77). Etenemisvapaan elossaoloajan (PFS) mediaani oli 11,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli 9,6, 12,4).

Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BICR) arvioima yli 50 %:n objektiivinen hoitovaste havaittiin kaikissa analysoiduissa ennalta määritellyissä alaryhmissä, mukaan lukien hoitolinja, etninen tausta, ikä ja maantieteellinen alue.

Vasteen suhteen arvioitavissa olevasta populaatiosta 85 %:lla (223 tutkittavalla 262:sta) dokumentoitiin vaste ensimmäisen kuvantamisen ajankohtana (6 viikon kohdalla); 94 %:lla (247 tutkittavalla 262:sta) dokumentoitiin vaste toisen kuvantamisen ajankohtana (12 viikon kohdalla).

Keskushermostometastaaseihin liittyvät tehoa koskevat tiedot faasin 2 tutkimuksissa (AURAex ja AURA2)

Keskushermostoon liittyvän tehon RECIST v1.1 -kriteereihin perustuva BICR-arvio tehtiin 50 potilaan alaryhmässä (411 potilaasta), jossa potilailla oli todettu lähtötilanteen aivokuvauksessa mitattavissa olevia keskushermostometastaaseja. 54 %:lla potilaista (27 potilaalla 50 potilaasta; 95 %:n luottamusväli: 39,3, 68,2) todettiin keskushermostoon liittyvä objektiivinen vaste (ORR). 12 % näistä vasteista oli täydellisiä vasteita.

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on *de novo* EGFR T790M-mutaatiopositiivinen NSCLC.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset TAGRISSO-valmisteen käytöstä NSCLC:n hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Osimertinibin farmakokineettiset parametrit määritettiin terveillä tutkittavilla ja NSCLC:tä sairastavilla potilailla. Perustuen populaatiofarmakokineettiseen analyysiin osimertinibin näennäinen plasmapuhdistuma on 14,3 l/h, näennäinen jakautumistilavuus 918 l ja terminaalinen puoliintumisaika noin 44 tuntia. AUC ja C_{max} suurenivat suhteessa annokseen annosvälillä 20−240 mg. Osimertinibin annostelu kerran vuorokaudessa johtaa noin kolminkertaiseen akkumuloitumiseen ja vakaan tilan altistus saavutetaan 15 vuorokauden hoidolla. Vakaassa tilassa kiertävät pitoisuudet plasmassa säilyvät tavallisesti 1,6-kertaisen vaihteluvälin sisällä annosvälin ollessa 24 tuntia.

Imeytyminen

TAGRISSO-valmisteen suun kautta annostelun jälkeen mediaani-t_{max} osimertinibin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli 6 (3–24) tuntia. Joillakin potilailla havaittiin useita huippupitoisuuksia ensimmäisten 24 tunnin aikana. TAGRISSO-valmisteen absoluuttinen hyötyosuus on 70 % (90 %:n luottamusväli 67, 73). Kliiniseen farmakokineettiseen tutkimukseen perustuen 80 mg:n annosta saaneilla potilailla ruoka ei muuttanut osimertinibin hyötyosuutta kliinisesti merkittävästi (AUC suureni 6 % [90 %:n luottamusväli -5, 19] ja C_{max} pieneni 7 % [90 %:n luottamusväli -19, 6]). Altistus osimertinibille ei muuttunut (AUC suureni 7 % ja C_{max} 2 %) ja altistussuhteen 90 %:n luottamusväli oli 80–125 %:n rajoissa annettaessa terveillä vapaaehtoisilla 80 mg:n tabletti ja omepratsolia 5 vuorokauden ajan mahalaukun pH-arvon suurentamiseksi.

Jakautuminen

Populaation arvioitu osimertinibin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilaisuus (V_{ss}/F) on 918 l, mikä viittaa laajaan jakautumiseen kudoksissa. *In vitro* osimertinibin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 94,7 % (5,3 % vapaana). Osimertinibin on myös osoitettu sitoutuvan kovalenttisesti rotan ja ihmisen plasman proteiineihin, ihmisen seerumialbumiiniin sekä rotan ja ihmisen maksasoluihin.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että osimertinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä. Tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon mukaan vaihtoehtoisia metaboliareittejä ei voida kuitenkaan täysin sulkea pois. *In vitro* -tutkimuksissa havaittua kahta farmakologisesti aktiivista metaboliittia (AZ7550 ja AZ5104) on havaittu myös prekliinisten lajien plasmassa ja ihmisillä osimertinibin oraalisen annostelun jälkeen. AZ7550:lla on osoitettu olevan samankaltainen farmakologinen profiili kuin TAGRISSO-valmisteella, kun taas AZ5104:n on osoitettu olevan tehokkaampi sekä mutatoituneeseen että villityypin EGFR:ään. Molemmat

metaboliitit olivat havaittavissa plasmassa hitaasti TAGRISSO-valmisteen antamisen jälkeen; niiden mediaani-t_{max}-arvot (vähimmäis- ja enimmäisajat) olivat 24 (4–72) ja 24 (6–72) tuntia. Ihmisen plasmassa muuttumattoman osimertinibin osuus on 0,8 % ja näiden kahden metaboliitin osuudet ovat 0,08 % ja 0,07 % kokonaisradioaktiivisuudesta, suurimman osan radioaktiivisuudesta ollessa sitoutunut kovalenttisesti plasman proteiineihin. Sekä AZ5104- että AZ7550-metaboliitin AUC-arvoon perustuvan altistuksen geometrinen keskiarvo oli noin 10 % osimertinibialtistuksesta vakaassa tilassa.

Osimertinibin pääasiallinen metaboliareitti oli hapettuminen ja dealkylaatio. Yhdistetyissä ihmisiltä kerätyistä virtsa- ja ulostenäytteissä havaittiin vähintään 12:ta komponenttia, joista 5 komponentin osuus oli yli 1 % annoksesta. Muuttumattoman osimertinibin osuus oli 1,9 %, AZ5104:n osuus 6,6 % ja AZ7550:n osuus 2,7 % annoksesta, kun taas kysteinyyliadduktin (M21) osuus oli 1,5 % ja tuntemattoman metaboliitin (M25) osuus 1,9 % annoksesta.

In vitro -tutkimusten perusteella osimertinibi on kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina kompetitiivinen CYP3A4/5:n, mutta ei CYP1A2:n, -2A6:n, -2B6:n, -2C8:n, -2C9:n, -2C19:n, -2D6:n tai -2E1:n inhibiittori. *In vitro* -tutkimusten perusteella osimertinibi ei ole kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina UGT1A1:n tai UGT2B7:n inhibiittori maksassa. UGT1A1:n inhibointi suolistossa on mahdollista, mutta sen kliinistä vaikutusta ei tunneta.

Eliminaatio

Suun kautta annostellun 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen 67,8 % annoksesta erittyi ulosteeseen (1,2 % muuttumattomana lääkeaineena) ja 14,2 % annoksesta todettiin virtsasta (0,8 % muuttumattomana lääkeaineena) 84 päivän näytteiden keräämisen aikana. Muuttumattoman osimertinibin osuus oli noin 2 % eliminaatiosta, ja siitä poistui virtsaan 0,8 % ja ulosteeseen 1,2 %.

Yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että osimertinibi ei ole OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatti. Osimertinibi ei inhiboi OAT1:tä, OAT3:a, OATP1B1:tä, OATP1B3:a, MATE1:tä, OCT2:ta tai MATE2K:ta *in vitro* kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

In vitro -tutkimusten perusteella osimertinibi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti, mutta kliinisinä annoksina sillä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. *In vitro* -tutkimusten perusteella osimertinibi on BCRP:n ja P-gp:n inhibiittori (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Populaatioon perustuvassa farmakokineettisessä analyysissä (n = 1 367) ei todettu kliinisesti merkittäviä yhteyksiä ennustetun vakaan tilan altistuksen (AUC_{ss}) ja potilaan iän (vaihteluväli: 25–91 vuotta), sukupuolen (naisia 65 %), etnisen taustan (mukaan lukien valkoihoiset, aasialaiset, japanilaiset, kiinalaiset ja ei-aasialaiset, ei-valkoihoiset potilaat), hoitolinjan tai tupakoinnin (n = 34 tupakoiville potilaille, n = 419 aiemmin tupakoineille potilaille) välillä. Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan paino oli merkittävä kovariaatti, sillä osimertinibin odotettu AUC_{ss}-arvon muutos oli vähemmän kuin 20 % vastaavasti painovälillä 88 kg – 43 kg (kvantiilit 95 % – 5 %) verrattuna mediaanipainon (61 kg) AUC_{ss}-arvoon. Huomioiden potilaiden painojen vaihtelun rajat, < 43 kg – > 88 kg, AZ5104-metaboliitin suhteellinen osuus oli välillä 11,8−9,6 %, kun taas AZ7550-metaboliitin suhteellinen osuus oli välillä 12,8–8,1 %. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella seerumin albumiinin todettiin olevan merkittävä kovariaatti, sillä osimertinibin odotettu AUC_{ss}-arvon muutos oli < 30 %, vastaavasti albumiiniarvojen muutos välillä 29–46 g/l (kvantiilit 95 % – 5 %), verrattuna lähtötason albumiinin mediaani (39 g/l) AUC_{ss}-arvoon. Näiden painoeroista tai lähtötason albumiinin eroista johtuvien altistusmuutosten ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä.

Maksan vajaatoiminta

Osimertinibi eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Potilailla, joilla oli erityyppisiä pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia ja lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, keskimääräinen pistemäärä 5,3, n = 7) tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B, keskimääräinen pistemäärä 8,2, n = 5), ei kliinisessä tutkimuksessa todettu TAGRISSO-valmisteen 80 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen suurentunutta altistusta verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali (n = 10). Verrattuna altistukseen potilailla, joilla maksan toiminta oli normaali, geometristen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat osimertinibin AUC-arvolle 63,3 % (47,3, 84,5) ja C_{max}-arvolle 51,4 % (36,6, 72,3) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä AUC-arvolle 68,4 % (49,6, 94,2) ja C_{max}-arvolle 60,7 % (41,6, 88,6) kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vastaavat geometristen keskiarvojen suhteet olivat AZ5104-metaboliitin AUC-arvolle 66,5 % (43,4, 101,9) ja C_{max}-arvolle 66,3 % (45,3, 96,9) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä AUC-arvolle 50,9 % (31,7, 81,6) ja C_{max}-arvolle 44,0 % (28,9, 67,1) kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella maksan toimintaa kuvaavien arvojen (ALAT, ASAT, bilirubiini) ja osimertinibialtistuksen välillä ei ole yhteyttä. Maksan vajaatoimintaa kuvaavan arvon, seerumialbumiinin, osoitettiin vaikuttavan osimertinibin farmakokinetiikkaan. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joiden ASAT tai ALAT oli yli 2,5-kertainen viitealueen ylärajaan (ULN) verrattuna tai taustalla olevan pahanlaatuisen sairauden vuoksi yli viisinkertainen viitealueen ylärajaan verrattuna tai joiden kokonaisbilirubiini oli yli 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan verrattuna. Farmakokineettisen analyysin perusteella osimertinibialtistus oli samanlainen 134:llä lievää maksan vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla ja kahdeksalla kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla kuin 1 216 potilaalla, joiden maksan toiminta oli normaali. Käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla tietoa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma vähintään 15 ja alle 30 ml/min; n = 7), havaittiin kliinisessä tutkimuksessa TAGRISSO-valmisteen 80 mg:n oraalisen kerta-annoksen antamisen jälkeen 1,85-kertainen AUC-arvon suureneminen (90 %:n luottamusväli 0,94, 3,64) ja 1,19-kertainen C_{max}-arvon suureneminen (90 %:n luottamusväli 0,69, 2,07) verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma vähintään 90 ml/min; n = 8). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella osimertinibialtistukset olivat lisäksi samankaltaiset 593 potilaalla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma vähintään 60 ja alle 90 ml/min), 254 potilaalla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma vähintään 30 ja alle 60 ml/min), 5 potilaalla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma vähintään 15 ja alle 30 ml/min), ja 502 potilaalla, joilla oli normaali munuaisten toiminta (vähintään 90 ml/min). Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma oli enintään 10 ml/min, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin.

Potilaat, joilla on aivometastaaseja

EGFR-mutaatiopositiivisille NSCLC-potilaille (n = 4), joilla oli aivometastaaseja, ja terveille vapaaehtoisille (n = 7) tehtiin PET-kuvaus sen jälkeen, kun heille oli annettu mikroannoksia [^{11}C]osimertinibia. Kuvat osoittivat, että aivokudoksen ja plasman [^{11}C]osimertinibipitoisuuksien suhde (K_p) oli samankaltainen potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla ja että [^{11}C]osimertinibi läpäisi nopeasti veri-aivoesteen ja jakautui homogeenisesti kaikille aivojen alueille molemmissa ryhmissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tärkeimmät löydökset toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa rotilla ja koirilla olivat atrofisia, inflammatorisia ja/tai degeneratiivisia muutoksia silmän sarveiskalvon epiteeleissä (joihin liittyi koirien oftalmologisissa tutkimuksissa sarveiskalvon kirkkautta ja sameutta), ruuansulatuskanavassa (mukaan lukien kieli), ihossa, urosten ja naaraiden lisääntymiselimissä sekä sekundäärisiä muutoksia pernassa. Nämä löydökset todettiin sellaisilla pitoisuuksilla plasmassa, jotka olivat pienempiä kuin 80 mg:n terapeuttista annosta saaneilla potilailla havaitut pitoisuudet.

Löydökset, jotka ilmaantuivat yhden kuukauden hoidon jälkeen, korjaantuivat pääosin yhden kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta, poikkeuksena osa sarveiskalvon muutoksista, joissa havaittiin osittaista korjaantumista.

Mykiön syiden degeneraatiota todettiin 104 viikkoa kestäneessä rotilla tehdyssä karsinogeenisuutta koskeneessa tutkimuksessa altistuksilla, jotka olivat 0,2-kertaisia verrattuna ihmisellä todettavaan AUC-arvoon käytettäessä suositeltua 80 mg:n vuorokausiannosta. Mykiön sameutta todettiin ensimmäisen kerran tämän tutkimuksen viikosta 52 lähtien, ja löydöksen ilmaantuvuus ja vaikeusaste suurenivat asteittain valmisteen käytön keston pidentyessä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei voida poissulkea.

Osimertinibi läpäisi makakiapinoiden (annostelu laskimoon), rottien ja hiirten (oraalinen annostelu) vahingoittumattoman veri-aivoesteen.

Ei-kliinisten tietojen perusteella osimertinibi ja sen metaboliitit (AZ5104) inhiboivat h-ERG-kanavaa, eikä QTc-aikaa pidentävää vaikutusta voida poissulkea.

Osimertinibi ei aiheuttanut geneettisiä vaurioita *in vitro*- tai *in vivo* -tutkimuksissa. Osimertinibilla ei todettu olevan karsinogeenista potentiaalia, kun sitä annettiin siirtogeenisille Tg rasH2-hiirille suun kautta 26 viikon ajan.

Proliferatiivisten verisuonileesioiden (angiomatoosinen hyperplasia ja hemangiooma) ilmaantuvuuden suurenemista mesenteerisessä imusolmukkeessa todettiin 104 viikkoa kestäneessä rotilla tehdyssä karsinogeenisuutta koskeneessa tutkimuksessa altistuksilla, jotka olivat 0,2-kertaisia verrattuna AUC-arvoon suositellulla 80 mg:n vuorokausiannoksella. Tällä ei todennäköisesti ole merkitystä ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja koirilla, joita oli altistettu osimertinibille vähintään yhden kuukauden ajan, ilmeni degeneratiivisia muutoksia kiveksissä. Tutkimukset osoittivat urosten hedelmällisyyden heikentyneen rotilla kolmen kuukauden osimertinibialtistuksen jälkeen. Nämä löydökset olivat havaittavissa kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla plasmassa. Yhden kuukauden altistuksen jälkeen kiveksissä havaitut patologiset löydökset korjaantuivat rotilla. Näiden vaurioiden korjaantumisesta koirilla ei kuitenkaan ole varmuutta.

Eläimillä tehtyjen tutkimusten mukaan hoito osimertinibillä voi heikentää naisten hedelmällisyyttä. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa todettiin kiimattomuutta, keltarauhasen rappeutumista munasarjoissa sekä kohdun ja emättimen epiteelin ohentumista rotilla, jotka oli altistettu osimertinibille vähintään yhden kuukauden ajan kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina plasmassa. Yhden kuukauden altistuksen jälkeen todetut löydökset munasarjoissa olivat korjaantuvia. Naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa päivittäinen annostus osimertinibi a annoksella 20 mg/kg (vastaten suurin piirtein suositeltua päivittäistä kliinistä 80 mg annosta) ei vaikuttanut kiimajaksoihin tai kantaviksi tulleiden naaraiden määrään, mutta johti aikaisiin alkiokuolemiin. On todisteita, että kuukausi annostuksen lopettamisen jälkeen nämä löydökset alkavat korjaantua.

Alkion/sikiön kehitystä koskevassa modifioidussa tutkimuksessa osimertinibi aiheutti rotilla alkiokuolleisuutta, kun sitä annettiin tiineille rotille ennen alkion istutusta. Tällaisia vaikutuksia havaittiin emojen sietämällä annoksella 20 mg/kg, jolloin altistus vastasi ihmisen altistusta suositellulla 80 mg:n vuorokausiannoksella (kokonais-AUC-arvon perusteella). Altistus vähintään 20 mg/kg:n annoksella organogeneesin aikana pienensi sikiön painoa, mutta sillä ei ollut haitallisia vaikutuksia sikiön ulkoiseen tai viskeraaliseen morfologiaan. Kun osimertinibia annettiin tiineille naarasrotille koko tiineyden ajan ja sen jälkeen varhaisen laktaation ajan, vieroittamattomilla poikasilla voitiin osoittaa altistus osimertinibille ja sen metaboliiteille sekä eloonjääneiden poikasten määrän väheneminen ja huono poikasten kasvu (vähintään annoksella 20 mg/kg).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa
Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/Al repäisyviivallinen yksittäispakattu läpipainopakkaus. 30 x 1 tabletin pakkaus (3 läpipainopakkausta).

Al/Al repäisyviivallinen yksittäispakattu läpipainopakkaus. 28 x 1 tabletin pakkaus (4 läpipainopakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 kalvopäällysteistä tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. helmikuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. maaliskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAGRISSO 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
osimertinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää osimertinibimesylaattia määrän, joka vastaa 40 mg osimertinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteiset tabletit
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tagrisso 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAGRISSO 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
osimertinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää osimertinibimesylaattia määrän, joka vastaa 80 mg osimertinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteiset tabletit
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tagrisso 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (REPÄISYVIIVALLA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAGRISSO 40 mg tabletit
osimertinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (REPÄISYVIIVALLA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAGRISSO 80 mg tabletit
osimertinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

TAGRISSO 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
TAGRISSO 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
osimertinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä TAGRISSO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat TAGRISSO-valmistetta
3. Miten TAGRISSO-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TAGRISSO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä TAGRISSO on ja mihin sitä käytetään

TAGRISSO sisältää vaikuttavana aineena osimertinibia, joka kuuluu proteiinikinaasin estäjiksi kutsuttuihin lääkkeisiin, joita käytetään syövän hoitoon. TAGRISSO-valmistetta käytetään aikuisille ei-pienisoluiseksi keuhkosyöväksi kutsutun keuhkosyövän hoitoon. Jos sinulla on testin mukaan syöpä, jossa ilmenee tietynlaisia muutoksia (mutaatioita) EGFR-geenissä (epidermaalisen kasvutekijän reseptoria ilmentävässä geenissä), sinulla on syöpä, johon TAGRISSO-hoito todennäköisesti tehoaa. TAGRISSO-valmistetta voidaan määrätä sinulle

- syövän täydellisen poiston jälkeen liitännäishoitona eli leikkauksen jälkeen annettavana hoitona tai
- ensimmäisenä lääkkeenä syövän hoitoon, kun syöpä on levinnyt muualle elimistöön tai
- tietyissä tilanteissa, kun olet aiemmin saanut syövän hoitoon muita proteiinikinaasin estäjiä.

Miten TAGRISSO toimii

TAGRISSO salpaa EGFR:ää ja saattaa hidastaa tai estää keuhkosyövän etenemistä. Se saattaa myös pienentää kasvaimen kokoa ja estää kasvaimen uusiutumista poistoleikkauksen jälkeen.

- Jos saat TAGRISSO-valmistetta, kun syöpäsi on poistettu kokonaan, syövässäsi on ollut EGFR-geenin virhe eli ns. eksonin 19 deleetio tai eksonin 21 substituutiomutaatio.

- Jos TAGRISSO on ensimmäinen sinulle annettava proteiinikinaasin estäjä, tämä tarkoittaa, että sinulla olevaan syöpään liittyy EGFR-geenissä todettuja geenivirheitä (esimerkiksi eksonin 19 deleetio tai eksonin 21 substituutiomutaatio).

- Jos syöpä on edennyt jollakin toisella proteiinikinaasin estäjällä toteutetun hoidon aikana, tämä tarkoittaa, että sinulla olevaan syöpään liittyy geenivirhe T790M. Tämän geenivirheen vuoksi muut proteiinikinaasin estäjät eivät välttämättä enää tehoa.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää siitä, kuinka tämä lääke toimii, tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat TAGRISSO-valmistetta

Älä ota TAGRISSO-valmistetta
- jos olet allerginen osimertinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä valmisteita.

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat TAGRISSO-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat TAGRISSO-valmistetta:
- jos sinulla on ollut tulehdus keuhkoissa (interstitiaalinen keuhkosairaus)
- jos sinulla on ollut sydänvaivoja - lääkäri saattaa haluta tarkkailla tilaasi
- jos sinulla on ollut silmävaivoja.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat TAGRISSO-valmistetta.

Kun käytät tätä lääkettä, kerro lääkärille välittömästi:
- jos sinulla on äkillisiä hengitysvaikeuksia, joihin liittyy yskää tai kuumetta.
- jos sinulla ilmenee vaikeaa ihon kuoriutumista.
- jos sinulla on nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke, huimausta, pyörrytystä, epämukava tuntemus rinnassa tai hengenahdistusta tai jos pyörryt.
- jos sinulla on silmien vetistystä, valoherkkyyttä, silmän kipua, silmän punoitusta tai näkömuutoksia.
  Katso lisätietoja kohdasta 4 ”Vakavat haittavaikutukset”.
- jos sinulla ilmenee pitkäkestoista kuumetta, herkästi mustelmia tai verenvuotoa, lisääntynyttä väsymystä, ihon kalpeutta tai infektio. Katso lisätietoja kohdasta 4 ”Vakavat haittavaikutukset”.

Lapset ja nuoret
TAGRISSO-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla tai nuorilla. Älä anna tätä lääkettä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja TAGRISSO
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös rohdoslääkkeitä ja muita lääkkeitä, joita saat ilman reseptiä, koska TAGRISSO voi vaikuttaa tiettyjen lääkkeiden vaikutustapaan ja tietyt lääkkeet voivat vaikuttaa TAGRISSO-valmisteen vaikutustapaan.

Kerro lääkärille ennen kuin otat TAGRISSO-valmistetta, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää TAGRISSO-valmisteen tehoa:
- Fenytoiini, karbamatsepiini tai fenobarbitaali – käytetään epileptisten kouristuskohtausten hoitoon
- Rifabutiini tai rifampisiini – käytetään tuberkuloosin hoitoon
- Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – yrttilääke, jota käytetään masennuksen hoitoon.

TAGRISSO saattaa vaikuttaa seuraavien lääkkeiden tehoon ja/tai lisätä näiden lääkkeiden haittavaikutuksia:

- Rosuvastatiini – käytetään kolesterolin alentamiseen.
- Suun kautta otettavat hormonaaliset ehkäisytabletit – käytetään raskauden ehkäisyyn
- Bosentaani – käytetään kohonneen keuhkoverenpaineen hoitoon
- Efavirentsi ja etraviriini – käytetään HIV-infektion/AIDS:n hoitoon
- Modafiniili – käytetään unihäiriöiden hoitoon
- Dabigatraani – käytetään veritulppien ehkäisyyn
- Digoksiini – käytetään epäsäännöllisen sydämensykkeen tai muiden sydänvaivojen hoitoon
- Aliskireeni – käytetään kohonneen verenpaineen hoitoon.

Kerro lääkärille, jos otat jotakin edellä mainituista lääkkeistä, ennen kuin otat TAGRISSO-valmistetta. Lääkäri keskustelee kanssasi sopivista hoitovaihtoehdoista.

Raskaus – tietoa naisille
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos tulet raskaaksi hoidon aikana. Lääkäri päättää yhdessä kanssasi, jos voit jatkaa TAGRISSO-valmisteen käyttöä.
- Sinun ei pidä tulla raskaaksi käyttäessäsi tätä lääkettä. Jos on mahdollista, että tulet raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Katso ”Tietoa ehkäisystä naisille ja miehille” jäljempänä.
- Kysy neuvoa lääkäriltä, jos suunnittelet raskaaksi tulemista otettuasi viimeisen annoksen tätä lääkettä, sillä elimistössäsi saattaa vielä olla pieni määrä lääkettä jäljellä (katso tietoa ehkäisystä alempana).

Raskaus – tietoa miehille
- Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos kumppanisi tulee raskaaksi sinä aikana, kun käytät tätä lääkettä.

Ehkäisy – tietoa naisille ja miehille
Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.
- TAGRISSO saattaa heikentää suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Keskustele lääkärin kanssa sopivimmista ehkäisymenetelmistä.
- TAGRISSO saattaa kulkeutua ihmisen siemennesteeseen. Siksi on tärkeää, että myös miehet käyttävät tehokasta ehkäisyä.

Sinun on myös käytettävä tehokasta ehkäisyä TAGRISSO-hoidon jälkeen seuraavasti:
- **Naiset** – jatka ehkäisyä kaksi kuukautta hoidon jälkeen
- **Miehet** – jatka ehkäisyä 4 kuukautta hoidon jälkeen.

Imetys
Älä imetä, kun käytät tätä lääkettä, sillä ei tiedetä, onko siitä haittaa lapselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö
TAGRISSO-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

TAGRISSO sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten TAGRISSO-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan
- Suositusannos on yksi 80 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.
- Tarpeen mukaan lääkäri saattaa pienentää annoksesi yhteen 40 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa.

Kuinka lääkettä otetaan
- TAGRISSO otetaan suun kautta. Niele tabletti kokonaisena veden kanssa. Älä murskaa, jaa tai pureskele tablettia.
- Ota TAGRISSO joka päivä samaan aikaan.
- Voit ottaa tätä lääkettä ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti, voit sekoittaa sen veteen:
- Laita tabletti lasiin.
- Lisää 50 ml hiilihapotonta vettä. Älä käytä muita nesteitä.
- Sekoita vettä, kunnes tabletti on hajonnut hyvin pieniin osiin. Tabletti ei liukene kokonaan.
- Juo neste välittömästi.
- Varmistaaksesi, että saat koko lääkemäärän, huuhtele lasi kauttaaltaan toisella 50 ml:lla vettä ja juo vesi.

Jos otat enemmän TAGRISSO-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos otat tavallista suuremman annoksen, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan.

Jos unohdat ottaa TAGRISSO-valmistetta
Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos seuraavan annoksen ottamiseen kuitenkin on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat TAGRISSO-valmisteen käytön
Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä – keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää, että otat tätä lääkettä joka päivä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset
Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista (ks. kohta 2):
- Äkilliset hengitysvaikeudet, joihin liittyy yskää tai kuumetta. Ne voivat olla merkki tulehduksesta keuhkoissa (sairaus, jota kutsutaan interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi), joka useimmiten voidaan hoitaa mutta joka joissakin tapauksissa on johtanut kuolemaan. Lääkäri saattaa haluta lopettaa TAGRISSO-hoidon, jos saat tämän haittavaikutuksen. Tämä haittavaikutus on yleinen: sitä voi ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä.
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, jotka voivat ilmetä punertavina rengasmaisina täplinä tai pyöreinä läiskinä. Mikäli täplät tai läiskät esiintyvät vartalolla, niiden keskellä on usein rakkuloita. Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi voivat myös ilmetä ihon kuoriutumisena sekä suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumina. Näitä oireita voi edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet. Stevens-Johnsonin oireyhtymä on harvinainen: sitä voi ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta. Toksisen epidermaalisen nekrolyysin esiintymistiheyttä ei pystytä määrittämään, koska tapauksia on ilmoitettu vasta TAGRISSO-valmisteen markkinoilletulon jälkeen.
- Sydämen sähköisen toiminnan muutokset (QTc-ajan piteneminen), kuten nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke, huimaus, pyörrytys, epämukava tuntemus rinnassa,

hengenahdistus tai pyörtyminen. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen: sitä voi ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta.

- Sinulla on vetistävät silmät, valoherkkyyttä, silmäkipua, silmien punoitusta tai näköhäiriöitä. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen: sitä voi ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta.
- Aplastiseksi anemiaksi kutsuttu verisairaus, jossa luuydin lakkaa tuottamasta uusia verisoluja – tähän verisairauteen viittaavia oireita saattavat olla pitkäkestoinen kuume, herkästi ilmenevät mustelmat tai verenvuodot, lisääntynyt väsymys sekä vastustuskyvyn heikkeneminen infektioita vastaan. Tämä haittavaikutus on harvinainen: sitä voi ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta.
- Sairaus, jossa sydän ei pumppaa tarpeeksi verta yhdellä sykäyksellä niin hyvin kuin pitäisi, mikä saattaa aiheuttaa hengenahdistusta, väsymystä ja nilkkojen turvotusta (viittaavat sydämen vajaatoimintaan tai pienentyneeseen vasemman kammion ejektiofraktioon).

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset edellä mainitun vakavan haittavaikutuksen.

Muut haittavaikutukset
Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- ripuli – voi toistuvasti ilmaantua ja hävitä hoidon aikana. Kerro lääkärille, jos ripuli ei parane tai se pahenee.
- iho- ja kynsiongelmat – merkkejä voivat olla kipu, kutina, kuiva iho, ihottuma, punoitus kynsien ympärillä sormissa. Näitä ilmenee ennen kaikkea ihoalueille, jotka altistuvat auringolle. Säännöllinen kosteusvoiteen käyttö iholla ja kynsillä saattaa auttaa. Kerro lääkärille, jos iho- tai kynsiongelmat pahenevat.
- suutulehdus – tulehdus suun limakalvolla tai haavaumien muodostuminen suuhun
- ruokahaluttomuus
- valkosolujen (leukosyyttien, lymfosyyttien tai neutrofiilien) määrän väheneminen
- veren verihiutaleiden määrän väheneminen.

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- nenäverenvuoto
- hiusten oheneminen
- nokkosihottuma – millä tahansa kehon alueella ilmenevät kutiavat, koholla olevat läiskät, jotka voivat olla haalean punoittavia tai punoittavia ja muodoltaan pyöreitä. Kerro lääkärille, jos huomaat tämän haittavaikutuksen.
- käsi-jalkaoireyhtymä – tähän voi liittyä punoitusta, turvotusta, kihelmöintiä tai poltetta ja ihon halkeilua kämmenten ja/tai jalkapohjien alueella
- suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (kreatiniini on elimistössä muodostuva, munuaisten kautta poistuva aine)
- suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus (kreatiinifosfokinaasi on entsyymi, jota vapautuu vereen lihaskudoksen vauriossa).

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- ihon harmaantuminen tai tummuminen (hyperpigmentaatio)
- maalitaulua muistuttavat läiskät, jotka ovat rengasmaisia ihoreaktioita (viittaavat erythema multiformeen)
- ihon verisuonten tulehdus. Tämä voi ilmetä iholla mustelmina tai ihon punoituksena, joka ei vaalene painettaessa.

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- lihastulehdus, joka voi aiheuttaa lihaskipua tai -heikkoutta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. TAGRISSO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai näyttää siltä, että siihen on kajottu. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä TAGRISSO sisältää

- Vaikuttava aine on osimertinibi. Yksi 40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg osimertinibia. Yksi 80 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg osimertinibia.
- Muut aineet ovat mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa, natriumstearyylifumaraatti, polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli 3350, talkki, keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi, musta rautaoksidi (ks. kohta 2 ”TAGRISSO sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
TAGRISSO 40 mg tabletti on beigenvärinen, kalvopäällysteinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkinnät "AZ" ja "40" ja toinen puoli on ilman kaiverrusta.

TAGRISSO 80 mg tabletti on beigenvärinen, kalvopäällysteinen, soikea ja kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkinnät "AZ" ja "80" ja toinen puoli on ilman kaiverrusta.

TAGRISSO on saatavilla läpipainopakkauksina pakattuina koteloihin, jotka sisältävät 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia kolmessa läpipainopakkauksessa, joissa kussakin on 10 tablettia.

TAGRISSO on saatavilla läpipainopakkauksina pakattuina koteloihin, jotka sisältävät 28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia neljässä läpipainopakkauksessa, joissa kussakin on 7 tablettia.

Myyntiluvan haltija
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

Luxembourg/Luxemburg

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 80 90 34100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
http://www.ema.europa.eu