I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

TAGRISSO 40 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg osimertinibo (mesilato pavidalo).

TAGRISSO 80 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg osimertinibo (mesilato pavidalo).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

TAGRISSO 40 mg tabletės

Tabletėje yra 0,3 mg natrio.

TAGRISSO 80 mg tabletės

Tabletėje yra 0,6 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

TAGRISSO 40 mg plėvele dengtos tabletės

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

TAGRISSO 80 mg plėvele dengtos tabletės

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

TAGRISSO monoterapija skirta:

- suaugusių pacientų IB-IIIA stadijų nesmulkialąstelinio plaučių vėžio (angl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), turinčio epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *epidermal growth*

factor receptor, EGFR) 19 egzono delecijas arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijas, adjuvantiniam gydymui po visiškos naviko rezekcijos (žr. 5.1 skyrių);

- suaugusių pacientų, sergančių vietiškai išplitusiu, neoperuotinu NSCLC, turinčių EGFR 19 egzono delecijų arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijų, kurių liga neprogresavo chemospindulinio gydymo platinos pagrindu metu arba po jo, gydymui;

- suaugusių pacientų vietiškai išplitusio arba metastazavusio NSCLC, turinčio aktyvinančių EGFR mutacijų, pirmaeiliam gydymui;

- suaugusių pacientų, vietiškai išplitusio arba metastazinio EGFR T790M mutacijai teigiamo NSCLC, gydymui.

TAGRISSO skiriamas deriniu su:

- pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, suaugusiems pacientams, sergantiems išplitusiu NSCLC, kurių navikuose nustatyta EGFR 19 egzono delecijų arba 21 egzono (L858R) substitucijos mutacijų, pirmaeiliam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Svarstant TAGRISSO vartojimo galimybę, reikia validuotu metodu ištirti EGFR mutacijos būklę (planuojant adjuvantinį arba vietiškai išplitusių, neoperuotinų navikų gydymą – naviko mėginiuose, o planuojant vietiškai išplitusio arba metastazavusio vėžio gydymą – naviko arba plazmos mėginiuose) (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Monoterapija

Rekomenduojama vartoti 80 mg osimertinibo 1 kartą per parą.

Kombinuotasis gydymas

Rekomenduojama TAGRISSO dozė – 80 mg osimertinibo vieną kartą per parą, skiriant kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu.

Atitinkamą dozavimo informaciją žr. pemetreksedo ir cisplatinos ar karboplatinos vaistinių preparatų charakteristikų santraukose.

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

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

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

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

Dozės koregavimas

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

Dozės mažinimo dėl nepageidaujamų reakcijų rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas TAGRISSO dozės koregavimas

Pažeistas organas	**Nepageidaujama reakcija [a]**	**Dozės koregavimas**
Plaučiai [b]	ILD / pneumonitas [c]	Visiems laikams nutraukti TAGRISSO vartojimą.
	1 laipsnio radiacinis pneumonitas	Atsižvelgiant į klinikines indikacijas, apsvarstyti galimybę nutraukti arba tęsti gydymą TAGRISSO.
	2 laipsnio radiacinis pneumonitas	Gydymą TAGRISSO sustabdyti iki tol, kol simptomai išnyksta. TAGRISSO vartojimą galima atnaujinti. Vartojimas turi būti nutrauktas visiems laikams, jeigu simptomai po 4 savaičių yra neišnykę arba pasikartoja 2 laipsnio radiacinis pneumonitas.
	3 arba 4 laipsnio radiacinis pneumonitas	Visiems laikams nutraukti TAGRISSO vartojimą.
Širdis [b]	Koreguotas QT intervalas (QTc) bent 2 skirtingose EKG ilgesnis kaip 500 ms	Laikinai nutraukti TAGRISSO vartojimą, kol QTc intervalas pasidarys trumpesnis kaip 481 ms arba toks kaip iki gydymo (jei tada jis buvo QTc 481 ms ar ilgesnis), o paskui tęsti gydymą mažesne doze (40 mg).
	Pailgėjęs QTc intervalas ir sunkios aritmijos požymiai ir (arba) simptomai	Visam laikui nutraukti TAGRISSO vartojimą.
Oda [b]	Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė	Visam laikui baigti TAGRISSO vartojimą.
Kraujo ir limfinė sistema [b]	Aplazinė anemija	Visam laikui baigti TAGRISSO vartojimą.
Kiti	3 ar didesnio laipsnio nepageidaujama reakcija	Laikinai (iki 3 sav.) nutraukti TAGRISSO vartojimą
	3 ar didesnio laipsnio nepageidaujama reakcija, palengvėjusi iki 0-2 laipsnio po to, kai TAGRISSO nebuvo vartojama iki 3 sav.	Galima vėl vartoti tą pačią (80 mg) arba mažesnę (40 mg) TAGRISSO dozę
	3 ar didesnio laipsnio nepageidaujama reakcija, nepalengvėjusi iki 0-2 laipsnio po to, kai TAGRISSO nebuvo vartojama iki 3 sav.	Visam laikui nutraukti TAGRISSO vartojimą

[a] Pastaba: klinikinių nepageidaujamų reiškinių intensyvumas vertinamas pagal Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute*, NCI) nustatytų vieningų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) 5.0 versiją.
[b] Žr. 4.4 skyrių.

[c] Intersticinė plaučių liga (angl. *Interstitial Lung Disease*, ILD) / pneumonitas, įskaitant ILD / pneumonitą po radikalaus chemospindulinio gydymo platinos pagrindu.
EKG – elektrokardiograma, QTc – pagal širdies susitraukimų dažnį koreguotas QT intervalas.

Kombinuotasis gydymas

Skiriant kombinuotąjį gydymą TAGRISSO, reikia atitinkamai keisti visų kombinuotajam gydymui skiriamų vaistinių preparatų dozes. TAGRISSO dozės keitimo nurodymus žr. 1 lentelėje. Pemetreksedo, cisplatinos ar karboplatinos dozę reikia keisti pagal atitinkamo vaistinio preparato charakteristikų santraukoje pateiktus nurodymus. Cisplatina ir (ar) karboplatina turi būti vartojami ne ilgiau kaip 4 ciklus.

Ypatingos populiacijos

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

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

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

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

Jeigu vaistinį preparatą reikia vartoti per nosies-skrandžio vamzdelį, tai jis ruošiamas kaip aprašyta aukščiau, bet pradiniam tirpalui gaminti ir likučiams nuplauti reikia vartoti po 15 ml. Reikia supilti gautus 30 ml skysčio laikantis nosies-skrandžio vamzdelio gamintojo nurodymų, o paskui tinkamai

praplauti vandeniu. Tirpalą ir jo likučius reikia suvartoti per 30 min. po to, kai tabletė įdedama į vandenį.

4.3 Kontraindikacijos

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

Kartu su TAGRISSO negalima vartoti jonažolės preparatų (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

EGFR mutacijos tyrimas

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

Svarstant TAGRISSO vartojimo pacientams, sergantiems vietiškai išplitusiu, neoperuotinu NSCLC, kurių liga neprogresavo chemospindulinio gydymo platinos pagrindu metu arba po jo, galimybę, šio gydymo tinkamumą rodo teigiama EGFR mutacijos būklė (t. y. 19 egzono delecijų [Ex19del] arba 21 egzono L858R substitucijos [L858R] mutacijų buvimas). Validuotu metodu klinikinėje laboratorijoje reikia ištirti DNR navikinio audinio biopsijos mėginyje.

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

Naviko audinio arba plazmos mėginyje rasta EGFR mutacija (aktyvinančios EGFR mutacijos pirmaeilio gydymo atveju, 19 egzono delecija arba 21 egzono [L858R] substitucijos mutacijos kombinuotojo pirmos eilės gydymo atveju vartojant kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu arba T790M mutacijos po naviko progresavimo arba gydymo EGFR TKI) rodo gydymo TAGRISSO tinkamumą. Vis dėlto pažymėtina, kad jei plazmos ctDNA mėginys yra neigiamas, tai, jeigu įmanoma, rekomenduojama atlikti ir navikinio audinio mėginį, kadangi plazmos mėginio rezultatas gali būti klaidingai neigiamas.

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

Intersticinė plaučių liga (ILD)

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

Jeigu pasireikštų ūminių plaučių sutrikimų simptomų (dusulys, kosulys, karščiavimas) ir (arba) jie dėl neaiškios priežasties pasunkėtų, tai reikia kruopščiai ištirti pacientą, kad būtų atmesta ILD diagnozė. Laikotarpiui, kol šie simptomai bus ištirti, vaistinio preparato vartojimą būtina nutraukti. Diagnozavus

ILD, reikia nutraukti TAGRISSO vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Galimybę vėl skirti TAGRISSO galima svarstyti tik kruopščiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

Radiacinis pneumonitas

Radiacinis pneumonitas paprastai pacientams pasireiškia per vienerius metus po plaučių spindulinio gydymo. TAGRISSO dozės keitimo rekomendacijas pacientams, kuriems pasireiškia radiacinis pneumonitas po radikalaus chemospindulinio gydymo platinos pagrindu, žr. 4.2 skyriuje.

Sunkios odos nepageidaujamos reakcijos (NRV)

Užfiksuota retų Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromo (SJS) ir nežinomo dažnio toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atvejų, susijusių su TAGRISSO vartojimu. Prieš pradedant gydymą, reikia informuoti pacientą apie SJS ir TEN požymius ir simptomus. Jeigu pasireikštų SJS arba TEN požymių ar simptomų, reikia nutraukti TAGRISSO vartojimą. Diagnozavus SJS arba TEN, reikia nedelsiant ir visam laikui baigti TAGRISSO vartojimą.

Pailgėjęs QTc intervalas

TAGRISSO vartojantiems pacientams pailgėja QTc intervalas. Dėl pailgėjusio koreguoto QT intervalo gali padidėti skilvelių tachiaritmijų (pvz., *Torsade de pointes*) ir staigios mirties rizika. ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 ir AURA tyrimų metu apie su QT susijusias aritmijas nepranešta (žr. 4.8 skyrių). Pacientų, kurių elektrokardiograma (EKG) ramybėje rodė kliniškai reikšmingą ritmo ar laidumo sutrikimą (pvz., ilgesnį kaip 470 ms QTc intervalą), į šiuos tyrimus neįtraukta (žr. 4.8 skyrių).

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

Širdies susitraukimų jėgos pokyčiai

Klinikinių tyrimų metu kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (*angl. Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) sumažėjimas bent 10 % arba iki nesiekiančios 50 % užfiksuotas 4,2 % (65 iš 1 557) pacientų, kuriems buvo skirta TAGRISSO monoterapija ir kurių LVEF tirta iš pradžių ir bent kartą vėliau. Jeigu pacientas turi širdies ligų rizikos faktorių arba serga liga, turinčia įtakos LVEF, tai reikia įvertinti poreikį stebėti širdies veiklą, įskaitant pradinės ir vėlesnės LVEF matavimus. Gydymo metu pasireiškus reikšmingų širdies sutrikimų požymių ar simptomų, reikia įvertinti poreikį ištirti širdį, įskaitant LVEF. Placebu kontroliuoto adjuvantinio gydymo tyrimo (ADAURA) metu 1,5 % (5 iš 325) TAGRISSO ir 1,5 % (5 iš 331) placebą vartojusių pacientų LVEF sumažėjo 10 % ar daugiau, pasiekdama mažesnę kaip 50 %. Remiantis LAURA tyrimo duomenimis, 3,0 % (4 iš 135) TAGRISSO gydytų pacientų ir nė vieno placebą vartojusių pacientų, kurie turėjo ir pradinio, ir po pradinio atlikto LVEF įvertinimo duomenis, LVEF sumažėjo 10 ar daugiau procentinių punktų ir sumažėjo iki mažiau kaip 50 %. Remiantis FLAURA2 duomenimis, 8,0 % (21 iš 262) pacientų, kurie buvo gydyti TAGRISSO kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu ir kuriems buvo atliktas pradinis ir bent vienas vėlesnis LVEF įvertinimas, LVEF sumažėjo 10 procentinių punktų ar daugiau ir sumažėjo iki mažiau kaip 50 %.

Keratitas

ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA ir AURA tyrimų metu keratitas užfiksuotas 0,6 % (n = 11) iš 1 956 pacientų, kuriems buvo skirta TAGRISSO monoterapija. Pasireiškus požymių ar simptomų, kurie gali rodyti keratitą (pvz., kuriam nors iš šių ūminių sutrikimų arba jų paūmėjimui: akies uždegimui, ašarojimui, jautrumui šviesai, neaiškiam matymui, akies skausmui ir (arba) paraudimui), pacientą reikia nedelsiant nukreipti oftalmologo konsultacijai (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Aplazinė anemija

TAGRISSO vartojusiems pacientams pranešta apie retus aplazinės anemijos atvejus, tarp kurių buvo pasibaigusių mirtimi. Prieš pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu pacientus reikia informuoti apie aplazinės anemijos požymius ir simptomus, įskaitant nuolatinį karščiavimą, kraujosruvas, kraujavimą, blyškumą, infekciją ir nuovargį (bet jais neapsiribojant). Jei atsirastų aplazinės anemijos požymių ar simptomų, reikia atidžiai stebėti pacientą ir apsvarstyti poreikį laikinai nutraukti arba visam laikui baigti TAGRISSO vartojimą. Patvirtinus aplazinės anemijos diagnozę, reikia visam laikui baigti TAGRISSO vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis griaučių raumenims

Gauta pranešimų apie miozito atvejus, susijusius su gydymu TAGRISSO (žr. 4.8 skyrių). Be to, po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešta apie rabdomiolizės atvejus. Prieš pradedant gydymą, pacientams reikia patarti, kad praneštų apie bet kokį nepaaiškinamą raumenų skausmą, skausmingumą, silpnumą, sunkumus judinant rankas ar kojas, tamsų, arbatos spalvos šlapimą arba retesnį šlapinimąsi. Kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas, miozito ar rabdomiolizės požymiai ir simptomai – tai pagrindas atlikti atitinkamą klinikinį įvertinimą ir skirti gydymą pagal indikacijas (žr. 4.2 skyrių).

Amžius ir kūno svoris

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

Hepatito B viruso (HBV) reaktyvacija

Pacientams, gydomiems TAGRISSO, gali pasireikšti hepatito B viruso reaktyvacija, o tai kai kuriais atvejais gali sukelti žaibinį hepatitą, kepenų nepakankamumą ir mirtį. Jei pacientų HBV serologiniai tyrimai yra teigiami, jiems vartojant TAGRISSO reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia HBV reaktyvacijos klinikinių ir laboratorinių požymių. Pacientų, kuriems vartojant TAGRISSO pasireiškia HBV reaktyvacija, gydymą TAGRISSO reikia nutraukti ir juos reikia prižiūrėti pagal vietos institucines gaires.

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

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

Veikliosios medžiagos, kurios gali padidinti osimertinibo koncentraciją plazmoje

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

Veikliosios medžiagos, kurios gali sumažinti osimertinibo koncentraciją plazmoje

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

Skrandžio rūgštingumą mažinančių veikliųjų medžiagų įtaka osimertinibo poveikiui

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

Veikliosios medžiagos, kurių koncentraciją plazmoje gali keisti TAGRISSO

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

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

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

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

TAGRISSO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

EGFR mutaciją turinčiu NSCLC sergančių pacientų tyrimai

TAGRISSO monoterapijos saugumo duomenys yra pagrįsti apibendrintais 1 956 pacientų, kurie sirgo EGFR mutaciją turinčiu nesmulkialąsteliniu plaučių vėžiu, duomenimis. Pacientai vartojo 80 mg TAGRISSO dozę per parą penkių atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimų metu (ADAURA [adjuvantinis gydymas]; FLAURA ir FLAURA2 [monoterapijos grupė, pirmos eilės gydymas], LAURA [po chemospindulinio gydymo platinos pagrindu] ir AURA3 [tik antros eilės gydymas]), dviejų 2 fazės vienos grupės tyrimų metu (AURAex ir AURA2 antros arba vėlesnės eilės gydymas) bei vieno 1 fazės tyrimo (AURA1 pirmos arba vėlesnės eilės gydymas) metu (žr. 5.1 skyrių). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) yra viduriavimas (46 %), išbėrimas (45 %), paronichija (33 %), sausa oda (31 %) ir stomatitas (23 %). 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškė atitinkamai 11 % ir 0,2 % šiuose tyrimuose dalyvavusių pacientų. 3,4 % pacientų, vartojusių 80 mg TAGRISSO dozę 1 kartą per parą, dėl nepageidaujamų reakcijų teko sumažinti dozę. Dėl nepageidaujamų reakcijų šio vaistinio preparato vartojimą nutraukė 5,5 % pacientų.

Kombinuotojo gydymo TAGRISSO, vartojant kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, saugumo duomenys yra pagrįsti 276 pacientų, sergančių NSCLC su nustatyta EGFR

mutacija duomenimis ir atitiko TAGRISSO monoterapijos bei žinomus pemetreksedo ir chemoterapijos platinos pagrindu saugumo duomenis. NRV, apie kurias kombinuotojo gydymo TAGRISSO, vartojant kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, buvo pranešta dažniausiai, buvo išbėrimas (49 %), viduriavimas (43 %), apetito sumažėjimas (31 %), stomatitas (31 %), paronichija (27 %) ir sausa oda (24 %). Skiriant kombinuotąjį gydymą TAGRISSO, prieš pradedant gydymą, reikia perskaityti kartu skiriamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas.

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos 2 lentelėje sugrupuotos į dažnio kategorijas, jei įmanoma, remiantis pranešimų apie panašius nepageidaujamus reiškinius dažnumu rinkinyje apibendrintų duomenų, gautų tiriant 1 956 NSCLC su nustatyta EGFR mutacija sirgusių pacientų, kuriems buvo skirta monoterapija TAGRISSO 80 mg doze per parą ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA, AURA3, AURAex, AURA2 ir AURA1 tyrimų metu ir 276 pacientų, kuriems buvo skirtas kombinuotasis gydymas TAGRISSO, vartojant kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu FLAURA2 tyrimo metu.

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

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 ir AURA tyrimų metu

MedDRA organų sistemų grupė ir MedDRA sąvoka	**TAGRISSO** [a]		**TAGRISSO vartojimas kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu** [b]	
	CIOMS aprašas / bendrasis dažnumas (bet kuris CTCAE laipsnis) [c]	**3 ar didesnio CTCAE laipsnio reakcijos dažnumas** [c]	**CIOMS aprašas / bendrasis dažnumas (bet kuris CTCAE laipsnis)** [c]	**3 ar didesnio CTCAE laipsnio reakcijos dažnumas** [c]
Infekcijos ir infestacijos				
Hepatito B reaktyvacija [d]	Dažnis nežinomas		0 %	0 %
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
Aplazinė anemija	Retas (0,05 %)	0,05 %	0 %	0 %
Trombocitopenija	Dažnas (7 %)	0,6 %	Labai dažnas (18,5 %)	6,9 %
Neutropenija	Dažnas (6 %)	0,9 %	Labai dažnas (24,6 %)	13,4 %
Leukopenija	Dažnas (5 %)	0,4 %	Labai dažnas (12,7 %)	2,9 %

MedDRA organų sistemų grupė ir MedDRA sąvoka	TAGRISSO [a]		TAGRISSO vartojimas kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu [b]	
	CIOMS aprašas / bendrasis dažnumas (bet kuris CTCAE laipsnis) [c]	**3 ar didesnio CTCAE laipsnio reakcijos dažnumas [c]**	**CIOMS aprašas / bendrasis dažnumas (bet kuris CTCAE laipsnis) [c]**	**3 ar didesnio CTCAE laipsnio reakcijos dažnumas [c]**
Limfopenija	Dažnas (1,6 %)	0,3 %	Dažnas (2,5 %)	1,1 %
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Apetito sumažėjimas	Labai dažnas (19 %)	1,1 %	Labai dažnas (31 %)	2,9 %
Akių sutrikimai				
Keratitas [e]	Nedažnas (0,6 %)	0,05 %	Nedažnas (0,7 %)	0 %
Širdies sutrikimai				
Širdies nepakankamumas	Nedažnas (0,5 %)	0,2 %	Dažnas (1,8 %)	1,1 %[f]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
Kraujavimas iš nosies	Dažnas (6 %)	0 %	Dažnas (7 %)	0,4 %
Intersticinė plaučių liga	Dažnas (4,3 %) [g]	1,4 % [h]	Dažnas (3,3 %) [i]	0,7 % [j]
Radiacinis pneumonitas [k]	Dažnas (4 %)	0,2 %	0 %	0 %
Eozinofilinė pneumonija [d]	Dažnis nežinomas		0 %	0 %
Virškinimo trakto sutrikimai				
Viduriavimas	Labai dažnas (46 %)	1,5 %	Labai dažnas (43 %)	2,9 %
Stomatitas [l]	Labai dažnas (23 %)	0,4 %	Labai dažnas (31 %)	0,4 %
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Išbėrimas [m]	Labai dažnas (45 %)	0,8 %	Labai dažnas (49 %)	2,5 %
Paronichija [n]	Labai dažnas (33 %)	0,4 %	Labai dažnas (27 %)	0,7 %
Sausa oda [o]	Labai dažnas (31 %)	0,2 %	Labai dažnas (24 %)	0 %
Niežėjimas [p]	Labai dažnas (17 %)	0,05 %	Dažnas (8 %)	0 %
Alopecija	Dažnas (5 %)	0 %	Dažnas (9 %)	0 %
Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas	Dažnas (1,9 %)	0 %	Dažnas (5 %)	0 %
Dilgėlinė	Dažnas (1,9 %)	0,1 %	Dažnas (1,4 %)	0,4 %
Odos hiperpigmentacija [q]	Nedažnas (0,9 %)	0 %	Dažnas (2,5 %)	0 %
Daugiaformė eritema [r]	Nedažnas (0,3 %)	0 %	Dažnas (1,4 %)	0,7 %
Odos vaskulitas [s]	Nedažnas (0,2 %)		0 %	0 %

MedDRA organų sistemų grupė ir MedDRA sąvoka	TAGRISSO [a]		TAGRISSO vartojimas kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu [b]	
	CIOMS aprašas / bendrasis dažnumas (bet kuris CTCAE laipsnis) [c]	**3 ar didesnio CTCAE laipsnio reakcijos dažnumas [c]**	**CIOMS aprašas / bendrasis dažnumas (bet kuris CTCAE laipsnis) [c]**	**3 ar didesnio CTCAE laipsnio reakcijos dažnumas [c]**
Stivenso ir Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas [t]	Retas (0,02 %)		0 %	0 %
Toksinė epidermio nekrolizė [d]	Dažnis nežinomas		0 %	0 %
Tyrimai				
Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas [u,v]	Dažnas (4,1 %)		Dažnas (8,0 %)	
Kreatinfosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Dažnas (2 %)	0,4 %	Dažnas (3,3 %)	1,1 %
QTc intervalo pailgėjimas [w]	Dažnas (1,1 %)		Dažnas (1,8%)	
Tyrimai (duomenys, pagrįsti testavimo rezultatais, pateiktais kaip CTCAE laipsnio pokyčiai)				
Leukocitų skaičiaus sumažėjimas [u]	Labai dažnas (65 %)	1,9 %	Labai dažnas (88 %)	20 %
Limfocitų skaičiaus sumažėjimas [u]	Labai dažnas (64 %)	8 %	Labai dažnas (78 %)	16 %
Trombocitų skaičiaus sumažėjimas [u]	Labai dažnas (53 %)	1,3 %	Labai dažnas (85 %)	16 %
Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas [u]	Labai dažnas (36 %)	4,0 %	Labai dažnas (85 %)	36 %
Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Dažnas (5,6 %)	0,05 %	Labai dažnas (22 %)	0,4 %
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
Miozitas	Nedažnas (0,2 %)	0 %	0 %	0 %

[a] Bendri ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (monoterapijos grupė), LAURA ir AURA (AURA3, AURAex, AURA 2 ir AURA1) tyrimų duomenys. Apibendrinti tik tie reiškiniai, kurie buvo užfiksuoti bent vieną TAGRISSO kaip randomizuoto gydymo dozę pavartojusiems pacientams.

[b] FLAURA2 tyrimo kombinuotojo gydymo grupės duomenys. Apibendrinami tik tie reiškiniai, kurie pasireiškė pacientams, gavusiems bent vieną tiriamojo gydymo (TAGRISSO, pemetreksedo, cisplatinos ar karboplatinos) dozę kaip atsitiktinės atrankos būdu paskirtą gydymą, duomenys. Tiriamojo gydymo trukmės mediana pacientų, kuriems skirtas gydymas TAGRISSO kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu grupėje, – 22,3 mėnesio.

[c] Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai, 5.0 versija (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE v5.0).

[d] Pranešta po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

[e] Įskaitant ragenos epitelio defektą, ragenos eroziją, keratitą ir taškinį keratitą.

[f] Buvo pranešta apie du CTCAE 5 laipsnio (mirtinus) reiškinius.

[g] Įskaitant intersticinę plaučių ligą (1,8 %), pneumonitą (2,2 %), plaučių fibrozę (0,2 %) ir organizuojančiąją pneumoniją (0,1 %).

[h] Buvo pranešta apie aštuonis CTCAE 5 laipsnio (mirtinus) reiškinius.

[i] Įskaitant intersticinę plaučių ligą (1,8 %), pneumonitą (1,1 %) ir organizuojančiąją pneumoniją (0,4 %).

[j] Buvo pranešta apie vieną CTCAE 5 laipsnio (mirtiną) reiškinį.

[k] Įskaitant radiacijos sukeltą plaučių fibrozę (0,05 %).

[l] Įskaitant burnos ertmės išopėjimą ir stomatitą.
[m] Įskaitant spuogus, dermatitą, panašų į spuogus dermatitą, vaistinį išbėrimą, eritemą, folikulitą, pūlinėlius, išbėrimą, eriteminį išbėrimą, folikulinį išbėrimą, išbėrimą dėmelėmis, išbėrimą dėmelėmis ir mazgeliais, išbėrimą mazgeliais, išbėrimą pūlinėliais, niežtintį išbėrimą, išbėrimą pūslelėmis ir odos eroziją.
[n] Įskaitant nagų guolių sutrikimus, nagų guolių infekciją, nagų guolių uždegimą, pakitusią nagų spalvą, nagų sutrikimus, nagų distrofiją, nagų infekciją, nagų pigmentaciją, gūbriuotus nagus, toksinį poveikį nagams, onichalgiją, onichoklazę, onicholizę, onichomadezę, onichomaliaciją ir paronichiją.
[o] Įskaitant sausą odą, egzemą, odos įtrūkimus, kserodermą ir kserozę.
[p] Įskaitant akių vokų niežėjimą, niežėjimą.
[q] Vaistinį preparatą pateikus į rinką, užfiksuota dischrominės eritemos (*erythema dyschromicum perstans*) atvejų.
[r] Buvo pranešta, kad 6 iš 1 956 pacientų, įtrauktų į ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (monoterapijos grupė), LAURA ir AURA tyrimus, pasireiškė daugiaformė eritema. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, taip pat užfiksuota daugiaformės eritemos atvejų, įskaitant 7 pranešimus poregistracinio stebėjimo tyrimo metu (N = 3 578).
[s] Apskaičiuotasis dažnis. Įverčio 95 % PI viršutinė riba yra 3 iš 1 956 (0,4 %).
[t] Vienas atvejis užfiksuotas vaistinį preparatą pateikus į rinką atlikto tyrimo metu; dažnis nurodytas, remiantis ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (monoterapijos grupė), LAURA ir AURA tyrimų bei vaistinį preparatą pateikus į rinką atlikto tyrimo (N = 5 534) duomenimis.
[u] Laboratorinių pokyčių (o ne praneštų nepageidaujamų reiškinių) dažnis.
[v] Sumažėjimas bent 10 % pasiekiant mažesnę kaip 50 % reikšmę.
[w] Rodo pacientų, kurių QTcF pailgėjo daugiau kaip 500 ms, dažnį.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Intersticinė plaučių liga (ILD)

ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (monoterapijos grupė), AURA ir LAURA tyrimų duomenimis, buvo pranešta, kad ILD arba į ILD panašios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 4,3 % iš 1 956 pacientų. Buvo pranešta apie aštuonis mirtinus atvejus. Nebuvo užregistruota nė vieno mirties atvejo adjuvantinio gydymo grupėse. ILD pasireiškė 10,4 % japonų etninės grupės pacientų, 2,8 % ne japonų etninės grupės azijiečių ir 3,2 % ne azijiečių etninės grupės pacientų. Laikotarpio, praėjusio po pirmosios dozės suvartojimo iki ILD ar į ILD panašių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo, mediana – 85 paros (žr. 4.4 skyrių).

Buvo pranešta, kad ILD arba į ILD panašios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 7,7 % ir buvo mirtinos 0,7 % (n = 1) iš 143 pacientų, kurie LAURA tyrimo metu buvo gydyti TAGRISSO po radikalaus chemospindulinio gydymo platinos pagrindu. ILD pasireiškimo dažnis ne japonų azijiečių etninės grupės pacientų grupėje buvo 6,6 %, o ne azijiečių etninės grupės pacientų grupėje – 17,2 %. Japonų etninėje grupėje pacientų, patyrusių ILD, nebuvo. Laikotarpio, praėjusio po pirmosios dozės suvartojimo iki ILD ar į ILD panašių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo, mediana – 1,9 mėnesio. Laikotarpio, praėjusio po paskutiniosios spindulinio gydymo dozės iki ILD ar į ILD panašių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo, mediana – 3,0 mėnesiai.

Buvo pranešta, kad ILD arba į ILD panašios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 3,3 % ir buvo mirtinos 0,4 % (n = 1) iš 276 pacientų, kurie FLAURA2 tyrimo metu buvo gydyti TAGRISSO kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu. ILD pasireiškimo dažnis ne japonų azijiečių etninės grupės pacientų grupėje buvo 14,9 %, o ne azijiečių etninės grupės pacientų grupėje – 1,7 %. Japonų etninės grupėje pacientų, kuriems būtų pasireiškusi ILD, FLAURA2 kombinuotojo gydymo grupėje nebuvo. Laikotarpio, praėjusio po pirmosios dozės suvartojimo iki ILD ar į ILD panašių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo, mediana – 161 para.

Radiacinis pneumonitas

Remiantis LAURA tyrimo duomenimis, buvo pranešta, kad radiacinis pneumonitas po radikalaus chemospindulinio gydymo platinos pagrindu pasireiškė 48 % iš 143 TAGRISSO vartojusių pacientų ir 38 % iš 73 pacientų, vartojusių placebą. Trys (2,1 %) pacientai (visi TAGRISSO grupėje) patyrė 3 laipsnio reiškinį. Nė vienoje grupėje nebuvo pranešimų apie 4 ar 5 laipsnio reiškinius. Laikotarpio, praėjusio po pirmosios dozės suvartojimo iki radiacinio pneumonito pradžios, mediana – 1,7 mėnesio

TAGRISSO grupėje ir 1,8 mėnesio placebo grupėje. Laikotarpio, praėjusio po paskutiniosios spindulinio gydymo dozės iki radiacinio pneumonito pradžios, mediana – 2,5 mėnesio TAGRISSO grupėje ir 2,6 mėnesio placebo grupėje.

Pailgėjęs koreguotas QT intervalas

1 956 pacientams ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA ir AURA tyrimų metu skiriant monoterapiją TAGRISSO (80 mg), 1,1 % pacientų (n = 21) buvo rastas ilgesnis kaip 500 ms QTc intervalas, o 4 % pacientų (n = 79) QTc intervalas, palyginti su pradiniu, pailgėjo daugiau kaip 60 ms TAGRISSO duomenų farmakokinetinė / farmakodinaminė analizė parodė nuo koncentracijos priklausomą QTc intervalo pailgėjimą. Su QTc susijusių aritmijų ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 ir AURA tyrimų metu neužfiksuota (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Remiantis pacientų, kurie TAGRISSO vartojo kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, duomenimis, pacientų, kurių QTc intervalas pailgėjo daugiau kaip 500 ms ir pailgėjo daugiau nei 60 ms, palyginti su pradiniu rodmeniu, dalis buvo nedidelė ir panaši kaip skiriant monoterapiją (1,8 %, palyginti su 1,5 %).

Poveikis virškinimo traktui

ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA ir AURA tyrimų (TAGRISSO monoterapija; N = 1 956) metu viduriavimas užfiksuotas 46 % pacientų, iš kurių 36 % jis buvo 1 laipsnio, 8,1 % – 2 laipsnio ir 1,5 % – 3 laipsnio. 4 ir 5 laipsnio reiškinių neužfiksuota. 0,6 % pacientų teko sumažinti vaistinio preparato dozę, o 1,9 % – laikinai nutraukti jo vartojimą. Keturiais atvejais (0,2 %) vartojimą teko baigti visam laikui. ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (monoterapijos grupė) ir AURA3 tyrimų metu laiko iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo atitinkamai 22, 19, 22 ir 22 dienos, o 2 laipsnio reiškinių trukmės mediana – atitinkamai 11, 19, 17 ir 6 dienos. Remiantis pacientų, kurie TAGRISSO vartojo kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, duomenimis, buvo pranešta, kad viduriavimas pasireiškė 43 % pacientų, palyginti su 41 % skiriant monoterapiją, dauguma šių viduriavimo atvejų buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio.

Hematologiniai reiškiniai

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

Senyvi pacientai

43 % ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA ir AURA3 tyrimuose (TAGRISSO monoterapija) dalyvavusių pacientų (N = 1 956) buvo 65 metų ir vyresni, 11 % – 75 metų ir vyresni. Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko koreguoti dozavimą (t. y. laikinai nutraukti vartojimą arba sumažinti dozę), patyrė daugiau 65 metų ir vyresnių pacientų negu jaunesni kaip 65 pacientai (atitinkamai 18 %, palyginti su 13 %). Nepageidaujamų reiškinių pobūdis buvo panašus, nepriklausomai nuo amžiaus. Vyresnio amžiaus pacientai 3 ar didesnio laipsnio nepageidaujamų reakcijų patyrė dažniau negu jaunesni (atitinkamai 14 % ir 9 %). Bendrų veiksmingumo senyviems ir jaunesniems pacientams skirtumų nenustatyta. AURA 2 fazės tyrimų duomenų analizė parodė nuoseklų saugumą ir veiksmingumą. 2 fazės AURA tyrimų duomenų analizė parodė nuoseklaus pobūdžio saugumą ir veiksmingumą. Remiantis 276 pacientų, gydytų TAGRISSO kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, duomenimis, 104 pacientai buvo 65 metų ar vyresni, o 23 pacientai buvo 75 metų ar vyresni. Buvo pranešta, kad senyviems pacientams (≥ 65 metų) pasireiškė panašios 3 ar didesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos kaip jaunesniems

nei 65 metų pacientams (atitinkamai 36 %, palyginti su 36 %). Dozę dėl nepageidaujamų reakcijų keisti teko didesnei daliai 65 metų ar vyresnių pacientų, palyginti su jaunesniais nei 65 metų (34 %, palyginti su 20 %).

Mažas kūno svoris

Mažo (< 50 kg) kūno svorio pacientams, kuriems buvo skirta TAGRISSO monoterapija (80 mg, N = 1 956), dažniau buvo užfiksuota 3 laipsnio ar sunkesnių nepageidaujamų reakcijų (20 %, palyginti su 10%) ir QTc pailgėjimas (12%, palyginti su 6%) negu didesnio kūno svorio pacientams (≥ 50 kg). Buvo pranešta, kad mažo (< 50 kg) kūno svorio pacientams vartojant TAGRISSO kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, 3 laipsnio ar sunkesnių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus (32 %, palyginti su 37 %) kaip didesnio kūno svorio pacientams (≥ 50 kg). Priešingai, sausa oda (34 %, palyginti su 22 %) ir stomatitas (40 %, palyginti su 30 %) dažniau pasireiškė mažo kūno svorio (< 50 kg) pacientams, palyginti su didesnio kūno svorio pacientais (≥ 50 kg).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

Farmakodinaminis poveikis

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

Širdies elektrofiziologija

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

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

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

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

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

randomizacijos taikyta adjuvantinė chemoterapija (26 % sirgusių IB, 71 % sirgusių IIA, 73 % sirgusių IIB ir 80 % sirgusių IIIA stadijos vėžiu). Tuo metu, kai buvo analizuojamas išgyvenamumo be ligos laikotarpis, 205 pacientams (61 %) toliau taikytas aktyvus gydymas, tarp 73 pacientų (11 %), turėjusių galimybę baigti 3 metų gydymą, 40 (12 %) buvo osimertinibo ir 33 (10 %) – placebo grupėje.

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

ADAURA parodė statistiškai reikšmingą ligos atsinaujinimo ar mirties rizikos sumažėjimą II-IIIA stadijos vėžiu sirgusiems pacientams, vartojusiems TAGRISSO palyginus su vartojusiais placebą. Panašūs rezultatai gauti ir IB-IIIA stadijos vėžiu sirgusiems pacientams.

ADAURA tyrimo veiksmingumo duomenys tyrėjų vertinimu apibendrinti 3 lentelėje.

3 lentelė. ADAURA tyrimo veiksmingumo duomenys tyrėjų vertinimu

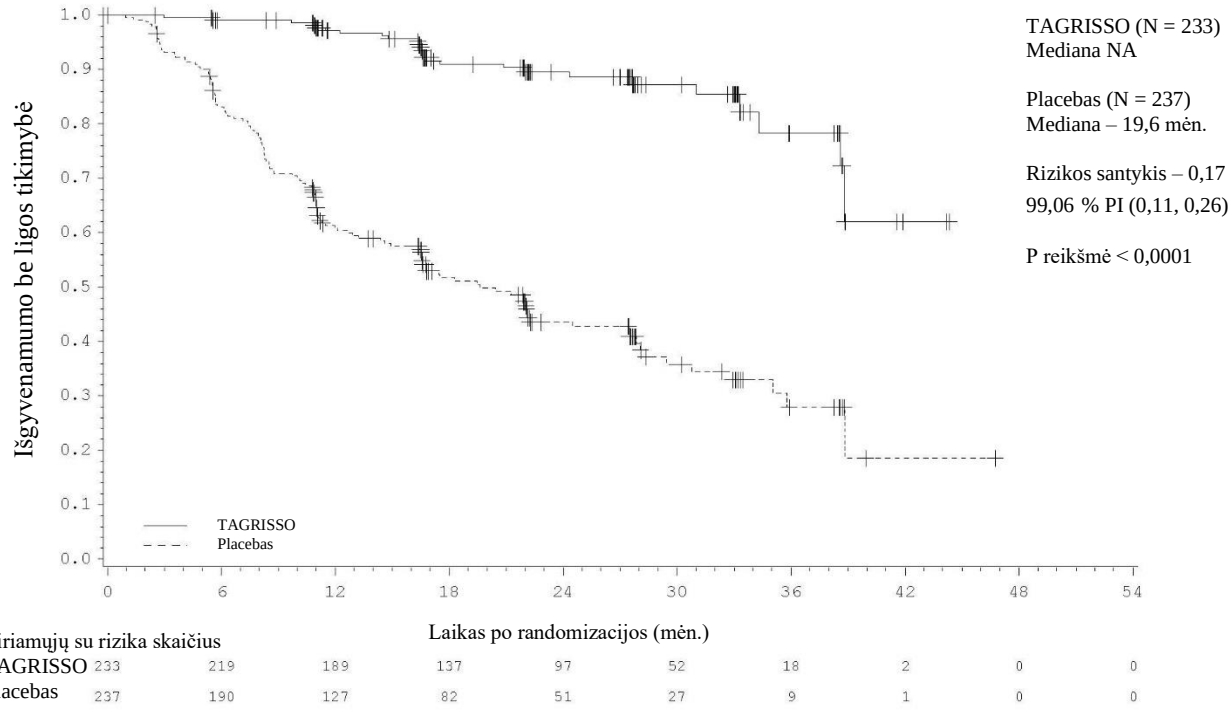
	II-IIIA stadijos vėžiu sirgę pacientai		**IB-IIIA stadijos vėžiu sirgę pacientai**	
Veiksmingumo rodiklis	**TAGRISSO (N = 233)**	**Placebas (N = 237)**	**TAGRISSO (N = 339)**	**Placebas (N = 343)**
Išgyvenamumas be ligos (DFS)				
Atvejų skaičius (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Ligos atsinaujinimas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

HR (angl. *Hazard Ratio*) – rizikos santykis, PI – pasiklaustinas intervalas, NA – neapskaičiuojama
DFS duomenys nustatyti tyrėjų.
HR < 1 rodo palankesnį TAGRISSO poveikį.
TAGRISSO vartojusių pacientų DFS stebėjimo trukmės mediana buvo 22,1 mėn., o vartojusių placebą – 14,9 mėn. (sirgusių II-IIIA stadijos vėžiu) ir 16,6 mėn. (sirgusių IB-IIIA stadijos vėžiu).
DFS duomenys pateikiami remiantis pirmine analize (2020 m. sausio 17 d.).
[a] Koregavus tarpinei analizei, atliktai esant 33 % užbaigtumui, statistiniam reikšmingumui pasiekti p reikšmė turėjo būti < 0,0094.
[b] Koregavus tarpinei analizei, atliktai esant 29 % užbaigtumui, statistiniam reikšmingumui pasiekti p reikšmė turėjo būti < 0,0088.
[c] Pacientų su rizika, sirgusių II-IIIA stadijų vėžiu, skaičius po 36 mėn. buvo 18 TAGRISSO ir 9 placebo grupėje.
[d] Pacientų su rizika, sirgusių IB-IIIA stadijų vėžiu, skaičius po 36 mėn. buvo 27 TAGRISSO ir 20 placebo grupėje.

Galutinė OS analizė (duomenys rinkti iki [angl. *data cut-off*, DCO] 2023 m. sausio 27 d.) parodė statistiškai reikšmingai pailgėjusį TAGRISSO vartojusių pacientų OS (palyginus su vartojusiais placebą) – tiek sirgusių II-IIIA stadijos vėžiu (100 OS atvejų, 21 % užbaigtumas: HR = 0,49, 95,03 % PI: 0,33, 0,73, p = 0,0004), tiek sirgusių IB-IIIA stadijos vėžiu (bendros populiacijos) (124 OS atvejų,

18 % užbaigtumas: HR = 0,49; 95,03 % PI: 0,34, 0,70, p < 0,0001). OS mediana nebuvo pasiekta nė vienoje populiacijoje, nė vienoje gydymo grupėje, 95% PI nebuvo galima apskaičiuoti. TAGRISSO grupėje OS stebėjimo trukmės mediana buvo 59,9 mėn. II-IIIA stadijos pacientų populiacijoje ir 60,4 mėn. IB-IIIA stadijos pacientų populiacijoje. Placebo grupėje ji buvo atitinkamai 56,2 mėn. II-IIIA stadijos pacientų populiacijoje ir 59,4 mėn. IB-IIIA stadijos pacientų populiacijoje.

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

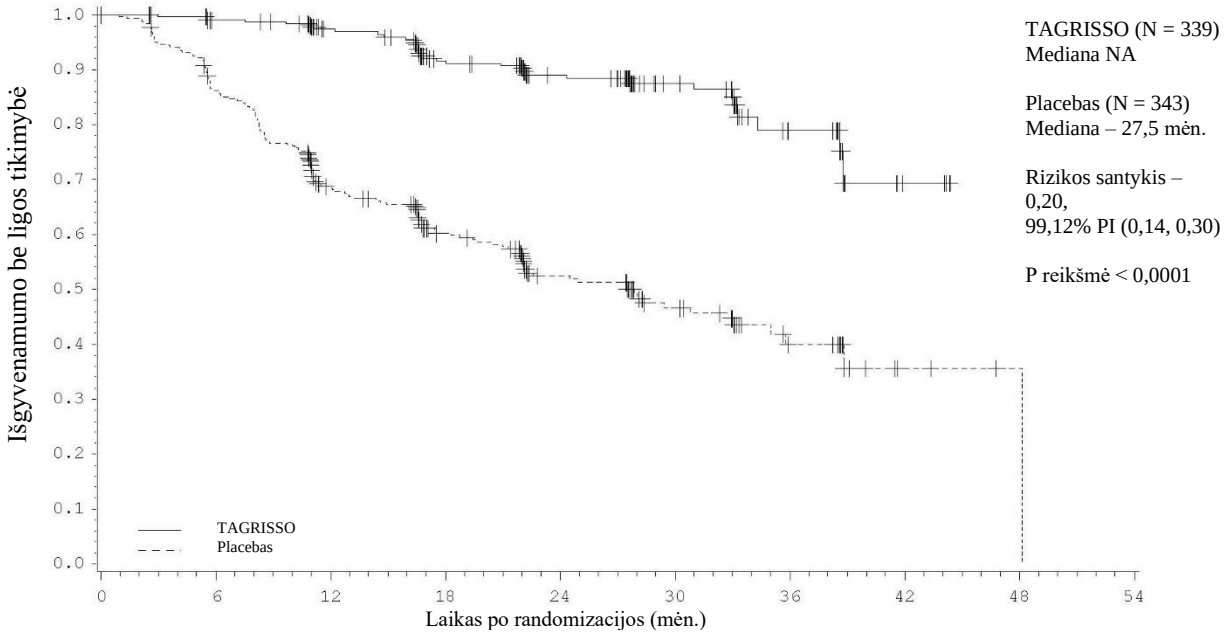


Tiriamųjų su rizika skaičius

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

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

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



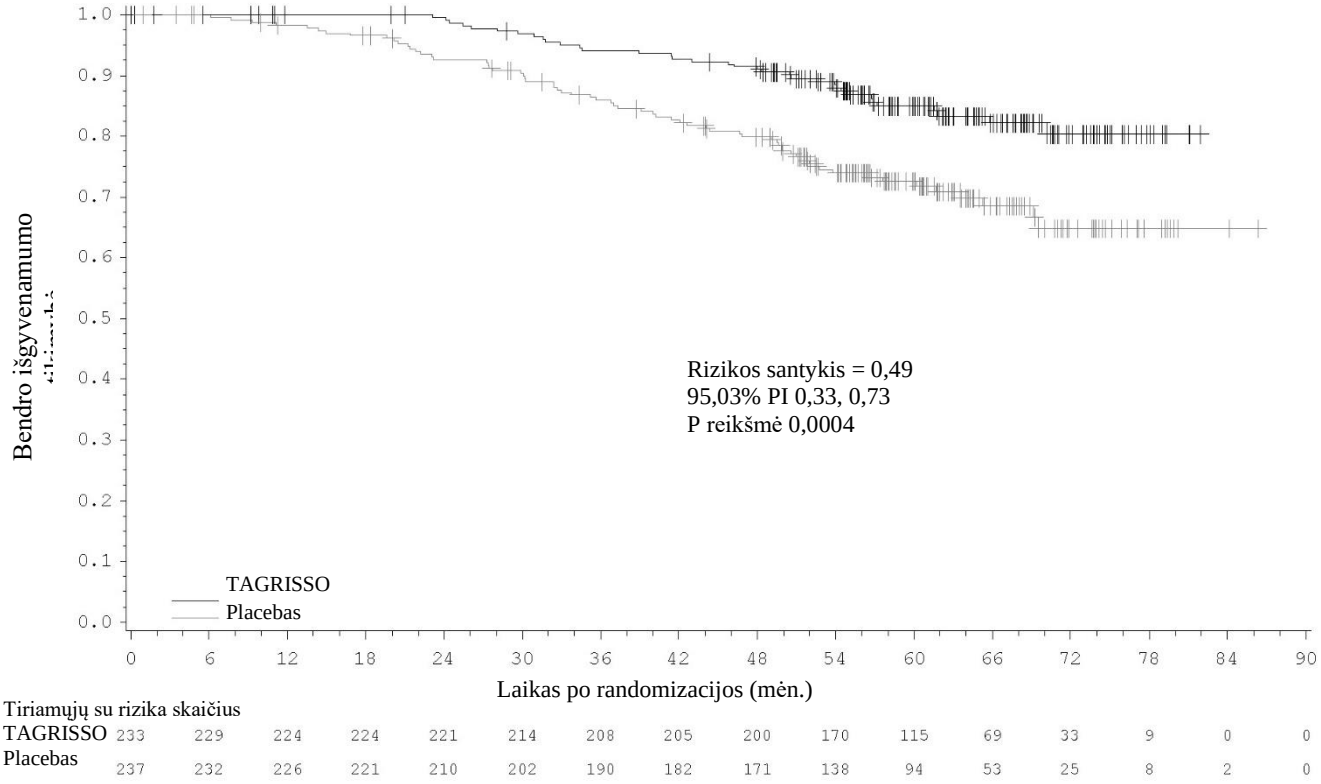
Tiriamųjų su rizika skaičius

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

\+ Cenzūruoti pacientai
Skaičiai po paveikslu rodo tiriamųjų su rizika skaičių.

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

3 pav. II-IIIA stadijos vėžiu sirgusių pacientų bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivės



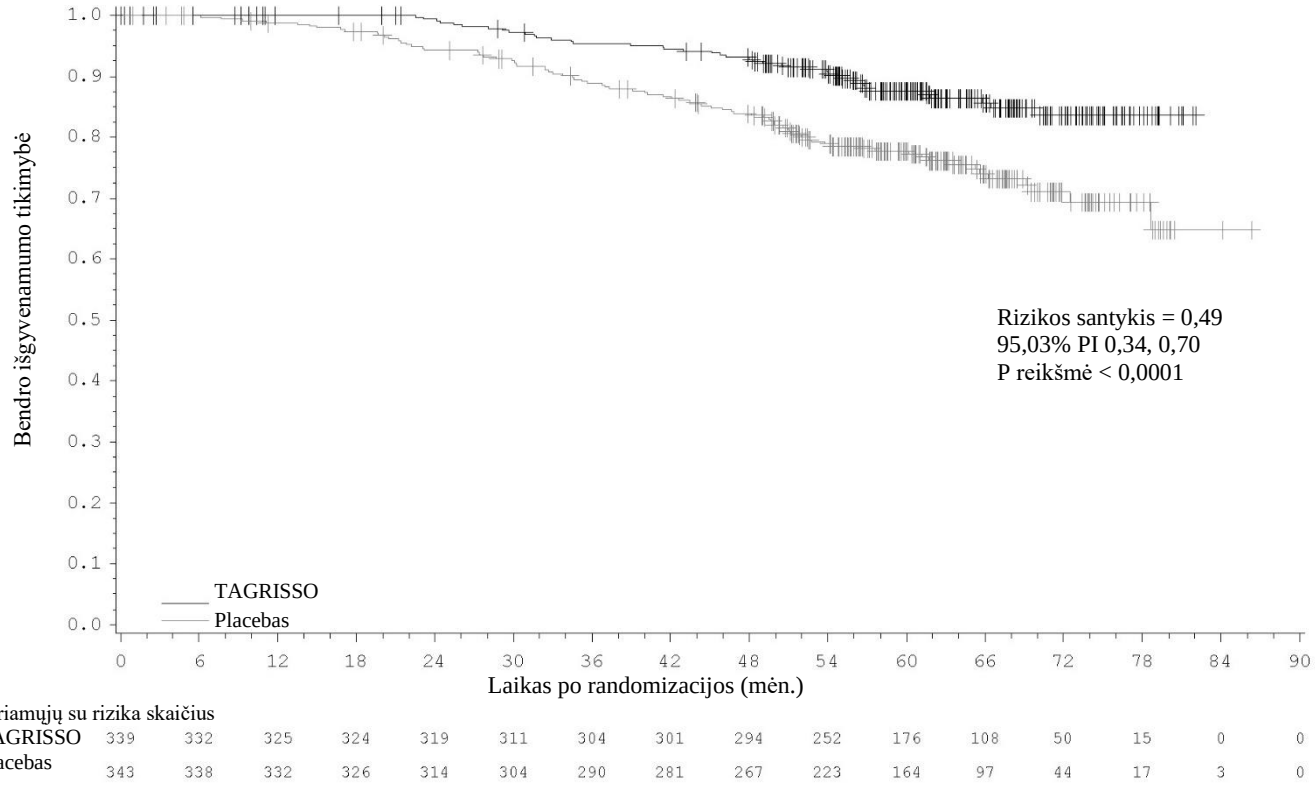
Tiriamųjų su rizika skaičius

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

\+ Cenzūruoti pacientai.

Skaičiai paveikslėlio apačioje – tai tiriamųjų su rizika skaičius.

4 pav. IB-IIIA stadijos vėžiu sirgusių pacientų (bendros populiacijos) bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivės



Tiriamųjų su rizika skaičius

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

\+ Cenzūruoti pacientai.

Skaičiai paveikslėlio apačioje – tai tiriamųjų su rizika skaičius.

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

Pacientų fiksuotos baigtys

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

Vietiškai išplitęs, neoperuotinas NSCLC su aptikta EGFR mutacija (LAURA tyrimo duomenys)

TAGRISSO veiksmingumas ir saugumas gydant pacientus, sergančius vietiškai išplitusiu, neoperuotinu NSCLC su aptikta EGFR mutacija, kurių liga neprogresavo radikalaus chemospindulinio gydymo platinos pagrindu metu arba po jo, buvo tirti, atliekant atsitiktinių imčių dvigubai koduotą placebu kontroliuojamąjį tyrimą (LAURA). Pacientams turėjo būti skiriamas sutaptinio chemospindulinio gydymo (angl. *concurrent chemoradiation therapy*, CCRT) arba nuoseklaus chemospindulinio gydymo (angl. *sequential chemoradiation therapy*, SCRT) režimai ne mažiau kaip 2 ciklus arba turėjo būti gavę 5 kassavaitines chemoterapijos platinos pagrindu dozes ir bendrą 60 Gy ± 10 % spinduliuotės dozę (nuo 54 Gy iki 66 Gy) iki atsitiktinės atrankos likus ≤ 6 savaitėms. Pacientų naviko audinio mėginius sertifikuotu ar patvirtintu testu ištyrus centrinėje arba vietinėje laboratorijoje, turėjo būti aptikta EGFR 19 egzono delecija arba 21 egzono L858R mutacija.

Pacientams atsitiktinės atrankos būdu (2:1) buvo paskirtas gydymas arba TAGRISSO 80 mg doze per burną vieną kartą per parą (n = 143), arba placebu (n = 73). Atsitiktinės imtys buvo suskirstytos pagal ankstesnę chemospindulinio gydymo strategiją (CCRT, palyginti su SCRT), naviko stadiją prieš chemospindulinį gydymą (IIIA, palyginti su IIIB/IIIC), atskiriant Kinijos kohortą. Pacientai tęsė tiriamąjį gydymą tol, kol gydymas tapo netoleruojamu arba buvo patvirtintas ligos progresavimas. Ligai progresuojant, buvo leidžiamas perėjimas iš placebo į gydymo TAGRISSO grupę. Pirmaeilė vertinamoji veiksmingumo baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival*, PFS), kuris buvo įvertintas koduotu būdu, atlikus nepriklausomą centrinę peržiūrą (angl. *blinded independent central review*, BICR). Papildomos vertinamosios veiksmingumo baigtys – tai OS ir CNS PFS, kurie buvo įvertinti, atlikus neuroradiologinę BICR.

Visos tiriamosios populiacijos pagrindinės demografinės ir ligos charakteristikos: amžiaus mediana – 63 metai (kitimo sritis – 36–84 metai), 13 % tiriamųjų buvo 75 metų ar vyresni, 61 % – moteriškos lyties, 82 % – azijiečiai, 14 % – baltaodžiai, 70 % – niekada nerūkę. PSO funkcinė būklė pradedant tyrimą buvo įvertinta 0 (51 %) arba 1 (49 %) balu; 35 % pacientų buvo diagnozuota IIIA stadijos, 49 % – IIIB stadijos ir16 % IIIC stadijos NSCLC. Atsižvelgiant į EGFR mutacijos būklę, 54 % tiriamųjų turėjo 19 egzono delecijų ir 45 % tiriamųjų turėjo 21 egzono L858R mutacijų. Iki atsitiktinės atrankos 89 % pacientų buvo gydyti CCRT ir 11 % – SCRT. Visiems pacientams buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu (55 % – chemoterapija karboplatinos pagrindu ir 44 % – chemoterapija cisplatinos pagrindu). Spindulinio gydymo bendros dozės abejų grupių pacientams mediana – 60 Gy.

Gydymas TAGRISSO po chemospindulinio gydymo platinos pagrindu, palyginti su placebu, statistiškai reikšmingai pailgino PFS (56 % užbaigtumas; HR = 0,16; 95 % PI: 0,10, 0,24; P < 0,001, mediana – atitinkamai 39,1 mėnesio ir 5,6 mėnesio).

Pagal protokolą, pradedant tyrimą, buvo atlikti visų pacientų galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) skenavimai ir visiems pacientams, išskyrus vieną, buvo suplanuoti galvos smegenų MRT skenavimai gydymo metu. Neuroradiologinės peržiūros metu nauja CNS pažaida buvo nustatyta mažesnei daliai TAGRISSO grupės tiriamųjų, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 17 iš 143 [12 %], palyginti su 26 iš 73 [36 %]).

Atliekant tarpinę OS duomenų analizę (DCO: 2024 m. sausio mėn. 05 d.), statistinis reikšmingumas nebuvo pasiektas.

Penkiasdešimt iš 62 placebo grupės pacientų (80,6 %) buvo gydyti TAGRISSO po to, kai BICR buvo patvirtintas ligos progresavimas.

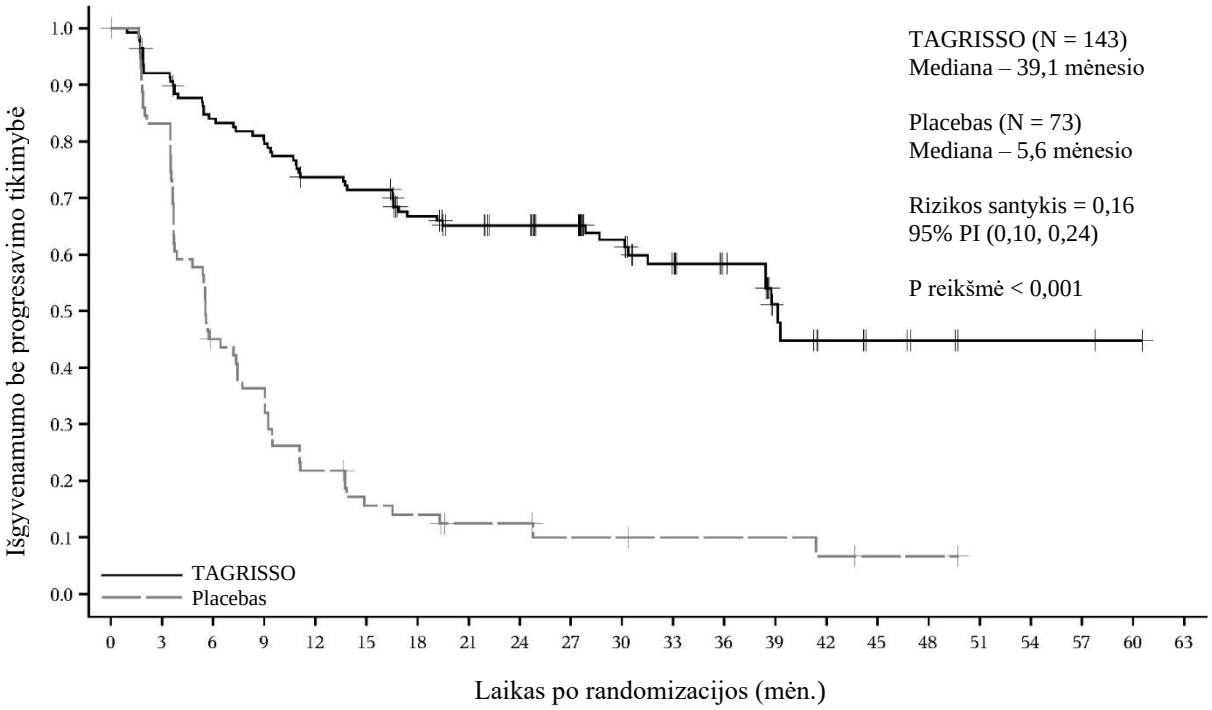
LAURA tyrimo veiksmingumo duomenų suvestinė pateikiama 4 lentelėje, o PFS Kaplan-Meier kreivės – 5 paveiksle.

4 lentelė. LAURA tyrimo veiksmingumo duomenys

Veiksmingumo rodmuo	**TAGRISSO (N = 143)**	**Placebas (N = 73)**
Išgyvenamumas be ligos progresavimo [a]		
Atvejų skaičius (%)	57 (40)	63 (86)
PFS mediana, mėnesiai (95 % PI)	39,1 (31,5, NA)	5,6 (3,7, 7,4)
HR (95 % PI); P reikšmė	0,16 (0,10, 0,24); P<0,001	
Bendrasis išgyvenamumas		
Mirties atvejų skaičius (%)	28 (20)	15 (21)
OS mediana, mėnesiai (95 % PI)	54,0 (46,5, NA)	NA (42,1, NA)
HR (95 % PI); P reikšmė	0,81 (0,42, 1,56); P = 0,530 [a]	

HR (angl. *Hazard Ratio*) = rizikos santykis; PI = pasikliautinasis intervalas, NA = negalima apskaičiuoti.
PFS duomenys įvertinti BICR.
Visų pacientų PFS stebėjimo laikotarpio mediana – 22,0 mėnesiai TAGRISSO grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje.
[a] Koregavus tarpinei analizei, atliktai esant 20 % užbaigtumui, statistiniam reikšmingumui pasiekti p reikšmė turėjo būti < 0,000036.

5 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivės, remiantis BICR įvertintais LAURA tyrimo duomenimis



Tiriamųjų su rizika skaičius																						
TAGRISSO	143	127	114	109	99	96	83	76	69	61	49	37	28	16	9	6	4	2	2	2	1	0
Placebas	73	59	31	25	15	10	9	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0

+ Cenzūruoti pacientai.

Skaičiai paveikslėlio apačioje – tai tiriamųjų su rizika skaičius.

Anksčiau negydytas EGFR mutaciją turintis vietiškai išplitęs arba metastazinis NSCLC

FLAURA (monoterapija)

TAGRISSO veiksmingumas ir saugumas EGFR mutaciją turinčiu vietiškai išplitusiu (neišgydomu operuojant ir spinduliais) arba metastaziniu NSCLC sergantiems pacientams, anksčiau negydytiems sisteminiu būdu nuo progresavusios ligos, įrodyti atlikus randomizuotą dvigubai koduotą veikliąja medžiaga kontroliuojamą tyrimą FLAURA. Į jį įtraukti pacientai, kurių navikinio audinio mėginiuose lokalių arba centrinių tyrimų metu identifikuota viena iš dviejų dažnų EGFR mutacijų, susijusių su jautrumu EGFR TKI (Ex19del arba L858R).

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

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

buvimą, ligos anamnezę ir (arba) ankstesnę operaciją ir (arba) ankstesnį spindulinį gydymą dėl CNS metastazių.

Nustatytas kliniškai svarbus ir statistiškai reikšmingas PFS pagerėjimas vartojant TAGRISSO, palyginus su EGFR TKI (PFS mediana atitinkamai 18,9 mėn. ir 10,2 mėn., HR = 0,46, 95 % PI – nuo 0,37 iki 0,57, P < 0,0001). FLAURA tyrimo metu tyrėjų nustatyti veiksmingumo duomenys apibendrinti 5 lentelėje, Kaplan-Meier PFS kreivės pateikiamos 6 pav. OS galutinė analizė (užbaigtumas – 58 %) parodė, kad TAGRISSO grupės pacientai (palyginus su vartojusiais EGFR TKI) turėjo statistiškai reikšmingai geresnį OS rodmenį, kai HR = 0,799 (95,05 % PI – nuo 0,641 iki 0,997), ir kliniškai reikšmingai ilgesnę išgyvenamumo laikotarpio medianą (žr. 5 lentelę ir 7 pav.). TAGRISSO grupėje 12 mėn., 18 mėn., 24 mėn. ir 36 mėn. išgyvenamumo didesnė dalis (atitinkamai 89 %, 81 %, 74 % ir 54 %) pacientų negu lyginamojoje EGFR TKI grupėje (atitinkamai 83 %, 71 %, 59 % ir 44 %). Ligai progresavus nustatytų vertinamųjų baigčių analizė parodė palankaus poveikio PFS išlikimą ir vėlesnių eilių gydymo metu.

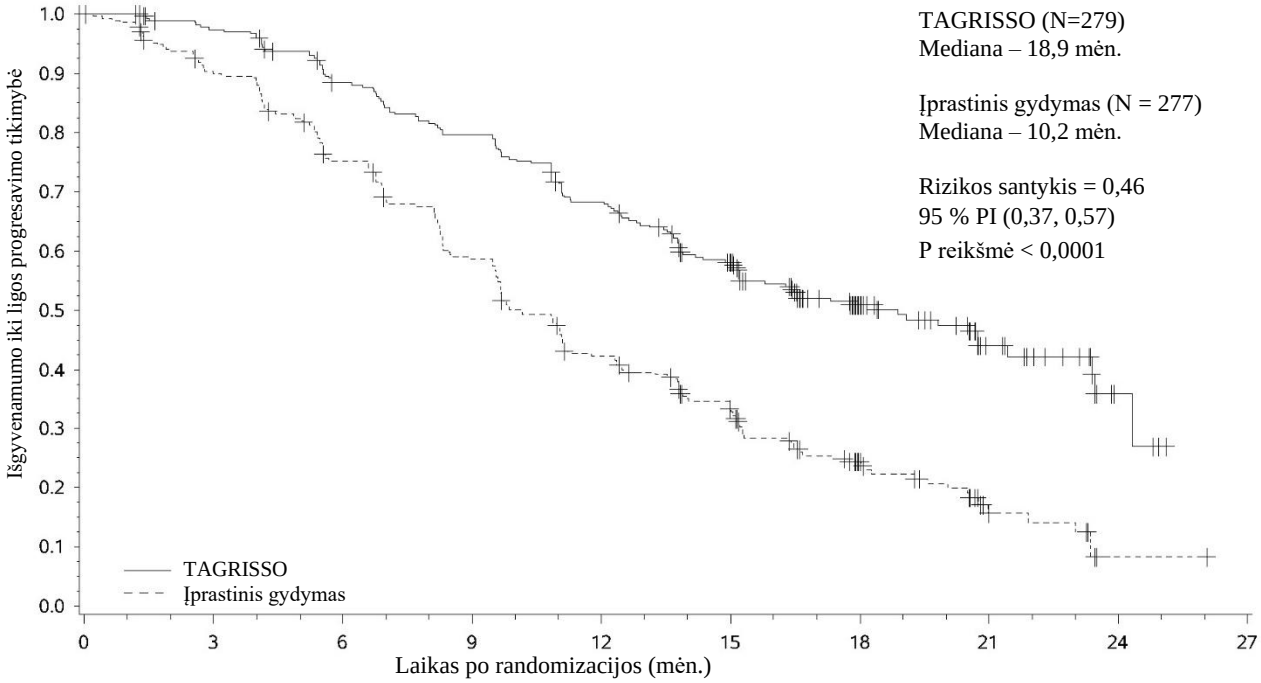
5 lentelė. FLAURA tyrimo veiksmingumo duomenys tyrėjų vertinimu

Veiksmingumo rodiklis	**TAGRISSO (N = 279)**	**Lyginamasis EGFR TKI (gefitinibas ar erlotinibas) (N = 277)**
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Įvykių skaičius (62 % užbaigtumas)	136 (49)	206 (74)
PFS mediana, mėn. (95 % PI)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
HR (95 % PI), P reikšmė	0,46 (0,37, 0,57); P < 0,0001	
Bendras išgyvenamumas (angl. *Overall Survival, OS***)**		
Mirčių skaičius (58 % užbaigtumas)	155 (56)	166 (60)
OS mediana, mėn. (95 % PI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95,05 % PI) ir P reikšmė	0,799 (0,641, 0,997), P = 0,0462 [a]	
Objektyvaus atsako dažnis (angl. *Objective Response Rate*, ORR) [*b]		
Atsakų skaičius (n) ir atsako dažnis (95,05 % PI)	223 80 % (75, 85)	210 76 % (70, 81)
Šansų santykis (95 % PI) ir P reikšmė	1,3 (0,9, 1,9), P = 0,2421	
Atsako trukmė (angl. *Duration of Response*, DoR) *		
DoR mediana, mėn. (95 % PI)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
Antras PFS pradėjus pirmą vėlesnį gydymą (PFS2)		
Pacientų, patyrusių antrą progresavimą, skaičius (%)	73 (26)	106 (38)
PFS2 mediana, mėn. (95 % PI)	NA (23,7, NA)	20,0 (18,0, NA)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,58 (0,44, 0,78), P = 0,0004	
Laikas nuo randomizacijos iki pirmo vėlesnio gydymo arba mirties (angl. *time from randomisation to first subsequent treatment or death*, TFST)		
Pirmą vėlesnį gydymą gavusių arba mirusių pacientų skaičius (%)	115 (41)	175 (63)
TFST mediana, mėn. (95 % PI)	23,5 (22,0, NA)	13,8 (12,3, 15,7)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,51 (0,40, 0,64) ir P < 0,0001	
Laikas nuo randomizacijos iki antro vėlesnio gydymo arba mirties (angl. *time from randomisation to second subsequent treatment or death*, TSST)		

Antrą vėlesnį gydymą gavusių arba mirusių pacientų skaičius (%)	75 (27)	110 (40)
TSST mediana, mėn. (95 % PI)	NA (NA, NA)	25,9 (20,0, NA)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,60 (0,45, 0,80), P = 0,0005	

HR – rizikos santykis (angl. *Hazard ratio*), PI – pasikliautinasis intervalas, NA – negalima apskaičiuoti.
PFS, ORR, DoR ir PFS2 duomenys nustatyti tyrėjų pagal RECIST kriterijus.
*Pagal nepatvirtintus atsakus.
TAGRISSO vartojusių pacientų stebėjimo laikotarpio mediana buvo 15,0 mėn., o vartojusių palyginamąjį EGFR TKI – 9,7 mėn.
TAGRISSO vartojusių pacientų išgyvenamumo stebėjimo laikotarpio mediana buvo 35,8 mėn., o vartojusių palyginamąjį EGFR TKI – 27,0 mėn.
PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST ir TSST DCO – 2017 m. birželio 12 d., OS duomenų DCO – 2019 m. birželio 25 d.
HR < 1 rodo palankesnį TAGRISSO poveikį, Šansų santykis (angl. *Odds ratio*) > 1 rodo palankesnį TAGRISSO poveikį.
[a] Koreguota tarpinei analizei (esant 25 % užbaigtumui), statistinio reikšmingumo p reikšmė buvo < 0,0495.
[b] BICR duomenimis, ORR atitiko nustatytą tyrėjų. BICR nustatytas ORR buvo 78 % (95 % PI – nuo 73 iki 83) vartojant TAGRISSO ir 70 % (95 %, PI – nuo 65 iki 76) vartojant palyginamąjį EGFR TKI.

6 pav. Išgyvenamumo iki ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivės tyrėjų vertinimu (FLAURA duomenys)

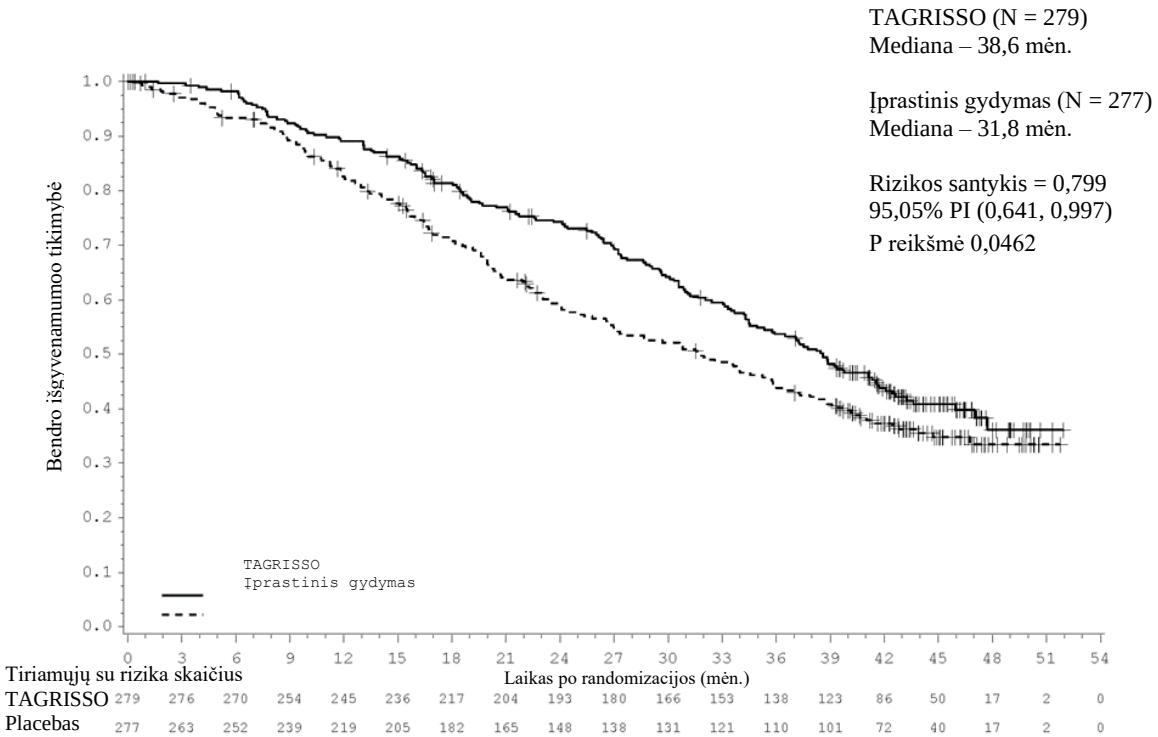


Tiriamųjų su rizika skaičius

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

+ Cenzūruoti pacientai.
Skaičiai paveikslėlio apačioje – tai tiriamųjų su rizika skaičius.

7 pav. Bendro išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivės (FLAURA duomenys)



+ Cenzūruoti pacientai.
Skaičiai paveikslėlio apačioje rodo tiriamųjų su rizika skaičių.

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

Poveikio CNS metastazėms veiksmingumas (FLAURA tyrimo duomenys)

Į FLAURA tyrimą buvo leidžiama randomizuoti pacientus, turėjusius metastazių CNS (dėl kurių nereikėjo steroidų) ir stabilią neurologinę būklę bent 2 savaites po tinkamiausio gydymo ir steroidų vartojimo. 200 iš 556 pacientų prieš pradedant gydyti atliktas smegenų skenavimas. Koduotos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) būdu įvertinus skenavimo duomenis, sudarytas pogrupis pacientų, turėjusių metastazių CNS. Tokių pacientų buvo 128 iš 556 (23%), jų duomenys apibendrinti 6 lentelėje. Įvertinus poveikio CNS metastazėms veiksmingumą FLAURA tyrimo metu pagal RECIST v1.1 kriterijus, nustatytas statistiškai reikšmingas CNS PFS pagerėjimas (HR = 0,48, 95% PI – nuo 0,26 iki 0,86, P = 0,014).

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

Veiksmingumo rodiklis	**TAGRISSO N = 61**	**Lyginamasis EGFR TKI (gefitinibas arba erlotinibas) N = 67**
Išgyvenamumas neprogresuojant CNS pažeidimui [a]		
Atvejų skaičius (%)	18 (30)	30 (45)
CNS PFS mediana, mėn. (95 % PI)	NA (16,5, NA)	13,9 (8,3, NA)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,48 (0,26, 0,86), P = 0,014	
Išgyveno 6 mėn. neprogresuojant CNS pažeidimui (%) (95 % PI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Išgyveno 12 mėn. neprogresuojant CNS pažeidimui (%) (95 % PI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

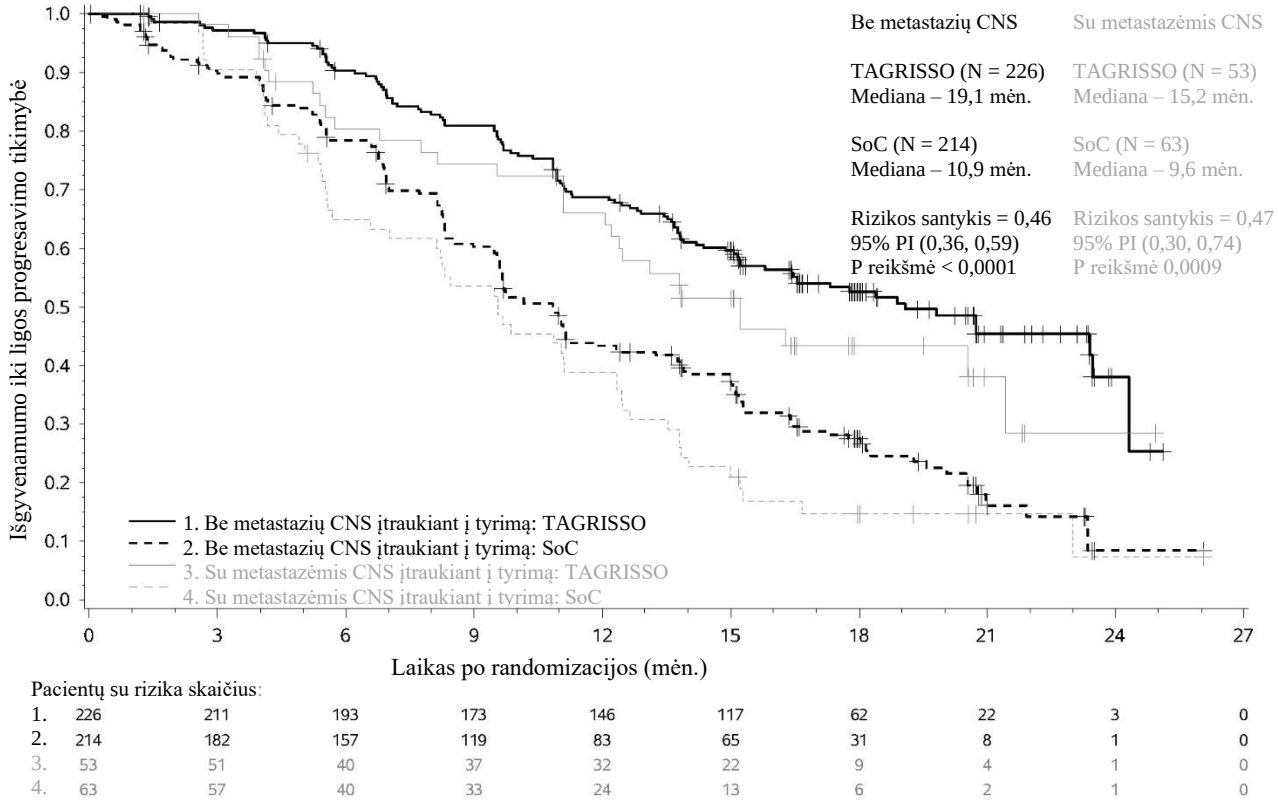
HR – rizikos santykis (angl. *Hazard ratio*), PI – pasikliautinasis intervalas, NA – neapskaičiuojama, NR – statistiškai nereikšminga

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

[a] CNS PFS pagal RECIST v1 BICR vertinimu (BICR iš pradžių nustačius išmatuojamų ir neišmatuojamų židinių CNS). TAGRISSO N = 61, lyginamasis EGFR TKI n = 67, atsakai nepatvirtinti.

Atlikta iš anksto numatytų FLAURA tyrimo pogrupių, sudarytų pagal CNS metastazių (identifikuotų pagal pradinio CNS pažeidimo buvimą, ligos anamnezę ir (arba) ankstesnę operaciją ir (arba) ankstesnį spindulinį gydymą dėl CNS metastazių) buvimą įtraukiant į tyrimą, PFS analizė, kurios duomenys pavaizduoti 8 pav. Nepriklausomai nuo CNS pažeidimo židinių buvimo įtraukiant į tyrimą, TAGRISSO grupės pacientams nustatytas geresnis veiksmingumas negu palyginamojo EGFR TKI. Naujų CNS pažeidimo židinių rasta mažiau TAGRISSO (11 iš 279, 3,9 %) negu palyginamojo EGFR TKI grupės pacientų (34 iš 277, 12,3 %). Išnagrinėjus pacientų, iš pradžių neturėjusių CNS pažeidimo židinių, pogrupį nustatyta, kad naujų CNS pažeidimo židinių susidarė mažiau TAGRISSO negu lyginamąjį EGFR TKI vartojusių pacientų grupėje (atitinkamai 7 iš 226, t. y. 3,1 % ir 15 iš 214, t. y. 7,0 %).

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



Pacientų su rizika skaičius:

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

\+ Cenzūruoti pacientai.
Skaičiai paveikslėlio apačioje rodo pacientų su rizika skaičių.

Pacientų užfiksuotos baigtys (angl. Pacient Reported Outcomes, PRO)

Pacientų užfiksuoti simptomai ir HRQL duomenys buvo renkami elektroniniu būdu naudojant EORTC QLQ-C30 ir jo plaučių vėžio modulį (EORTC QLQ-LC13). Pagal LC13 vertinta 1 kartą per savaitę pirmąsias 6 savaites ir paskui – kas 3 savaites iki ligos progresavimo bei jai progresuojant. Pagal C30 vertinta kas 6 savaites iki ligos progresavimo ir bei jai progresuojant. Pradinių pacientų užfiksuotų simptomų, funkcijos ar HRQL skirtumų tarp TAGRISSO ir palyginamojo EGFR TKI (gefitinibo arba erlotinibo) grupių nenustatyta. Vaistinių preparatų vartojimo drausmingumas pirmuosius 9 mėn. buvo didelis aplamai (≥ 70 %) ir abejose grupėse panašus.

Pagrindinių plaučių vėžio simptomų analizė

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

HRQL ir fizinių funkcijų pagerėjimo analizė

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

FLAURA2 – kombinuotasis gydymas

Pacientų, sergančių vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu NSCLC su nustatyta EGFR mutacija, kuriems pirmiau nebuvo skirtas sisteminis gydymas dėl išplitusios ligos, kombinuotojo gydymo TAGRISSO, vartojant kartu pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, veiksmingumas ir saugumas buvo įrodyti atviru būdu atlikto atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamojo tyrimo (FLAURA2) metu. Pacientų naviko audinių mėginiai turėjo turėti vieną iš dviejų dažniausiai pasitaikančių EGFR mutacijų, kurios, kaip žinoma, yra susijusios su jautrumu EGFR TKI (Ex19del arba L858R) ir buvo aptiktos tiriant vietinėje ar centrinėje laboratorijoje.

Pacientai atsitiktinės atrankos būdu (1:1) buvo paskirti į vieną iš išvardytų gydymo grupių:

- TAGRISSO (80 mg) per burną vieną kartą per parą vartojant kartu su pemetreksedu (500 mg/m^2) ir tyrėjo pasirinkimu paskirta cisplatina (75 mg/m^2) ar karboplatina (AUC5), kurie suleidžiami į veną pirmąją (1) kiekvieno 21 dienos ciklo parą 4 ciklus, vėliau TAGRISSO (80 mg) vartojamas per burną vieną kartą per parą kartu su pemetreksedu (500 mg/m^2), kuris suleidžiamas į veną kas 3 savaites (n = 279);
- TAGRISSO (80 mg) per burną vieną kartą per parą (n = 278).

Atsitiktinė atranka buvo suskirstyta pagal rasę (kinai / azijiečiai, ne kinai / azijiečiai arba ne azijiečiai), PSO funkcinę būklę (0 arba 1) ir audinių tyrimo metodą (centrinis arba vietinis). Pacientams tiriamasis gydymas buvo skiriamas tol, kol gydymas tapo netoleruojamu arba tyrėjui nustačius, kad gydymas pacientui tapo kliniškai nenaudingas.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis – PFS, tyrėjo įvertintas pagal RECIST 1.1, o pagrindinė antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – OS.

Pradinės bendrosios tiriamosios populiacijos demografinės ir ligos charakteristikos: amžiaus mediana – 61 metas (kitimo sritis – 26–85 metai), 75 metų ar vyresni pacientai (8 %), moteriška lytis (61 %), azijiečiai (64 %), baltųjų rasės (28 %), niekada nerūkę (66 %). PSO funkcinė būklė pradedant tyrimą – 0 (37 %) ar 1 (63 %); 98,7 % tiriamųjų vyravo adenokarcinomos histologinis tipas. Tarp pacientų, kurie sirgo metastazavusia liga, 49 % turėjo metastazių kauluose, 53 % – metastazių už krūtinės ląstos ribų ir 20 % – metastazių kepenyse. Keturiasdešimt vienas procentas (41 %) pacientų turėjo metastazių CNS (diagnozavo tyrėjas, atsižvelgdamas į CNS pažaidos vietą pradedant tyrimą, anamnezės duomenis ir [ar] pirmesnę chirurginę operaciją, ir [ar] pirmesnį spindulinį CNS metastazių gydymą). Atsižvelgiant į naviko EGFR mutacijos tipą atsitiktinės atrankos metu, 60,5 % tiriamųjų turėjo 19 egzono deleciją ar 38,2 % 21 egzono (L858R) substitucijos mutaciją; 0,7 % pacientų navikuose buvo aptikta ir 19 egzono delecija, ir 21 egzono (L858R) substitucijos mutacija.

Buvo įrodyta, kad kombinuotasis gydymas TAGRISSO, vartojant kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, palyginti su TAGRISSO monoterapija, statistiškai reikšmingai pagerina PFS. Naudingas poveikis PFS buvo vienodas visuose analizuotuose pogrupiuose. Galutinė OS analizė parodė statistiškai reikšmingą OS pagerėjimą pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas TAGRISSO kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, grupėje, palyginti su gydytais vien TAGRISSO (monoterapija).

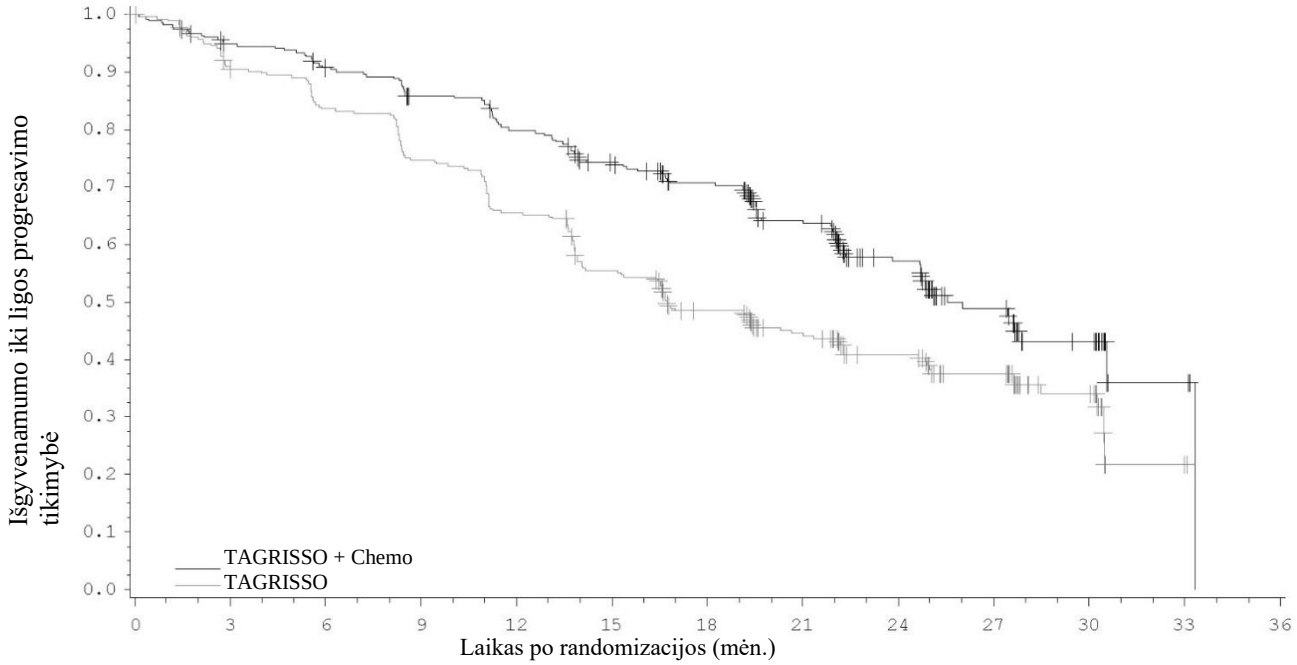
FLAURA2 tyrimo veiksmingumo tyrėjo vertinimu duomenų suvestinė yra pateikta 7 lentelėje, PFS Kaplan-Meier kreivė – 9 paveiksle, o Kaplan-Meier kreivė – 10 paveiksle.

7 lentelė. FLAURA2 tyrimo veiksmingumo duomenys tyrėjo vertinimu

Veiksmingumo rodiklis	**TAGRISSO vartojimas kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu (N = 279)**	**TAGRISSO (N = 278)**
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	120 (43)	166 (60)
PFS mediana, mėn. (95 % PI) [a]	25,5 (24,7, NA)	16,7 (14,1, 21,3)
HR (95 % PI); P reikšmė	0,62 (0,49, 0,79); P < 0,0001	
Bendrasis išgyvenamumas		
Mirties atvejų skaičius (%)	144 (52)	171 (62)
OS mediana, mėn. (95 % PI)	47,5 (41,0, NA)	37,6 (33,2, 43,2)
HR (95 % PI); P reikšmė	0,77 (0,61, 0,96); P = 0,0202 [b]	

HR = angl. *Hazard Ratio* = rizikų santykis; PI = pasikliautinasis intervalas, NA = neapskaičiuojama.
PFS duomenys nustatyti tyrėjo pagal RECIST kriterijus.
TAGRISSO vartojusių pacientų stebėjimo laikotarpio mediana buvo 15,0 mėn., o vartojusių palyginamąjį EGFR TKI – 9,7 mėn.
PFS stebėjimo laikotarpio mediana TAGRISSO kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu vartojusių pacientų grupėje – 19,5 mėn., o TAGRISSO monoterapijos grupėje – 16,5 mėn.
PFS duomenys pagrįsti DCO 2023 m. balandžio mėn. 03 d. duomenimis (51 % užbaigtumas), OS duomenys pagrįsti DCO 2025 m. birželio 12 d. duomenimis (57 % užbaigtumas).
[a] PFS maskuotos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *Blinded Independent Centrai Review*, BICR) duomenimis atitiko nustatytą tyrėjų.
[b] Atsižvelgiant į tarpinės OS analizės duomenis, norint pasiekti statistinį skirtumo reikšmingumą, p-reikšmė turi būti < 0,04953.

9 pav. Išgyvenamumas iki ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivės tyrėjo vertinimu (FLAURA2 duomenys)

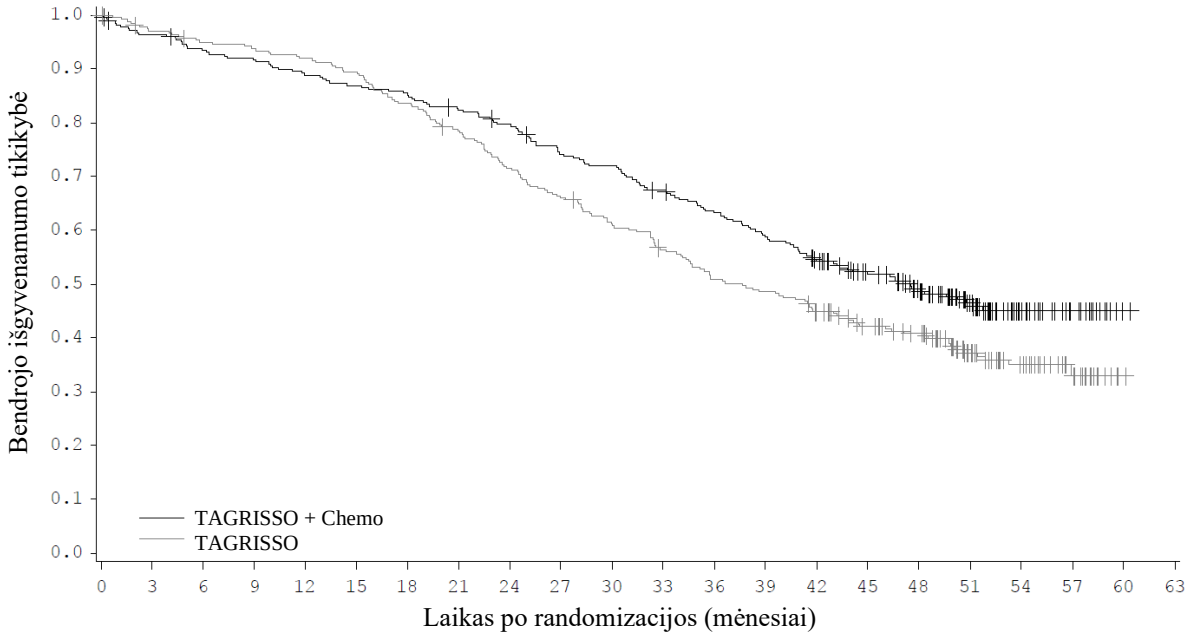


Tiriamųjų su rizika skaičius

TAGRISSO + Chemo	279	254	241	225	207	187	165	133	84	42	21	3	0
TAGRISSO	278	246	227	203	178	148	119	94	67	48	21	1	0

\+ Cenzūruoti pacientai.
Chemo = pemetreksedas ir chemoterapija platinos pagrindu.
Skaičiai paveikslėlio apačioje rodo pacientų su rizika skaičių.

10 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivės FLAURA2 tyrimo metu



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius

TAGRISSO + Chemo	279	267	258	253	245	240	236	226	218	202	196	183	170	158	143	123	105	71	36	16	1	0
TAGRISSO	278	267	260	257	252	245	229	214	195	180	165	152	137	131	118	103	93	61	38	16	1	0

\+ Cenzūruoti (pašalinti) pacientai.
Chemo = pemetreksedas ir chemoterapija platinos pagrindu.
Skaičiai paveikslėlio apačioje rodo pacientų su rizika skaičių.

Veiksmingumo gydant CNS metastazes FLAURA2 tyrimo metu duomenys

Pacientai, turintys simptomų nesukeliančių CNS metastazių, kuriems nereikalingas gydymas steroidais ir kurių neurologinė būklė yra stabili ne trumpiau kaip dvi savaites po galutinio gydymo ir steroidų vartojimo užbaigimo, galėjo būti atsitiktinės atrankos būdu atrinkti dalyvauti FLAURA2 tyrime. Visi pacientai turėjo smegenų skenavimo prieš pradedant tyrimą duomenis. BICR įvertinus šių skenavimų duomenis pagal modifikuotą RECIST, pacientai buvo suskirstyti į pogrupius: 222 iš 557 (40 %) pacientų turėjo išmatuojamų ir (arba) neišmatuojamų CNS pažeidimų (cFAS), o kitas pogrupis – 78 iš 557 (14 %) pacientų – išmatuojamų CNS pažeidimų (cEFR). Remiantis žvalgomąja analize, CNS atsako dažnis buvo didesnis kaip 65 % abiejose gydymo grupėse, o kombinuotojo gydymo TAGRISSO, vartojant kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, grupėje visiško atsako dažnis buvo didesnis (59,3 % pacientų), palyginti su TAGRISSO monoterapijos grupe (43,3 % pacientų). DoR mediana gydymo TAGRISSO, vartojant kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, grupėje nebuvo pasiekta, o TAGRISSO monoterapijos grupėje ji buvo 26,2 mėnesio. Remiantis cEFR pogrupio duomenimis, 47,5 % pacientų gydymo TAGRISSO, vartojant kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, grupėje pasireiškė visiškas CNS atsakas, palyginti su 15,8 % pacientų TAGRISSO monoterapijos grupėje.

Anksčiau gydyti T790M teigiamu NSCLC sirgę pacientai (AURA3)

TAGRISSO veiksmingumas ir saugumas gydyti vietiškai progresavusiam arba metastazavusiam T790M NSCLC, progresavusiam gydymo EGFR TKI metu arba po jo, įrodytas randomizuotu atviru aktyvios kontrolės 3 fazės tyrimu AURA3. Įtraukti tik tie pacientai, kurių NSCLC buvo EGFR T790M mutacijai teigiamas (cobas EGFR mutacijos mėginio, atlikto centrinėje laboratorijoje prieš

randomizuojant duomenimis). Ar yra T790M mutacija, taip pat vertinta naudojant skriningo metu iš plazmos mėginio gautą ctDNA. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo PFS tyrėjo vertinimu. Kitos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako dažnis (angl. *Objective Response Rate*, ORR), atsako trukmė (angl. *Duration of Response,* DoR) ir bendras išgyvenamumas (angl. *Overall survival*, OS) tyrėjo vertinimu.

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

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

AURA3 tyrimas parodė statistikai reikšmingai ilgesnį TAGRISSO vartojusių pacientų PFS (palyginus su tais, kuriems taikyta chemoterapija). Veiksmingumo duomenys, gauti AURA3 tyrimo metu (tyrėjo vertinimu), apibendrinti 8 lentelėje, PFS Kaplan-Meier kreivė pateikiama 11 pav. Galutinė bendro išgyvenamumo duomenų analizė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių neparodė.

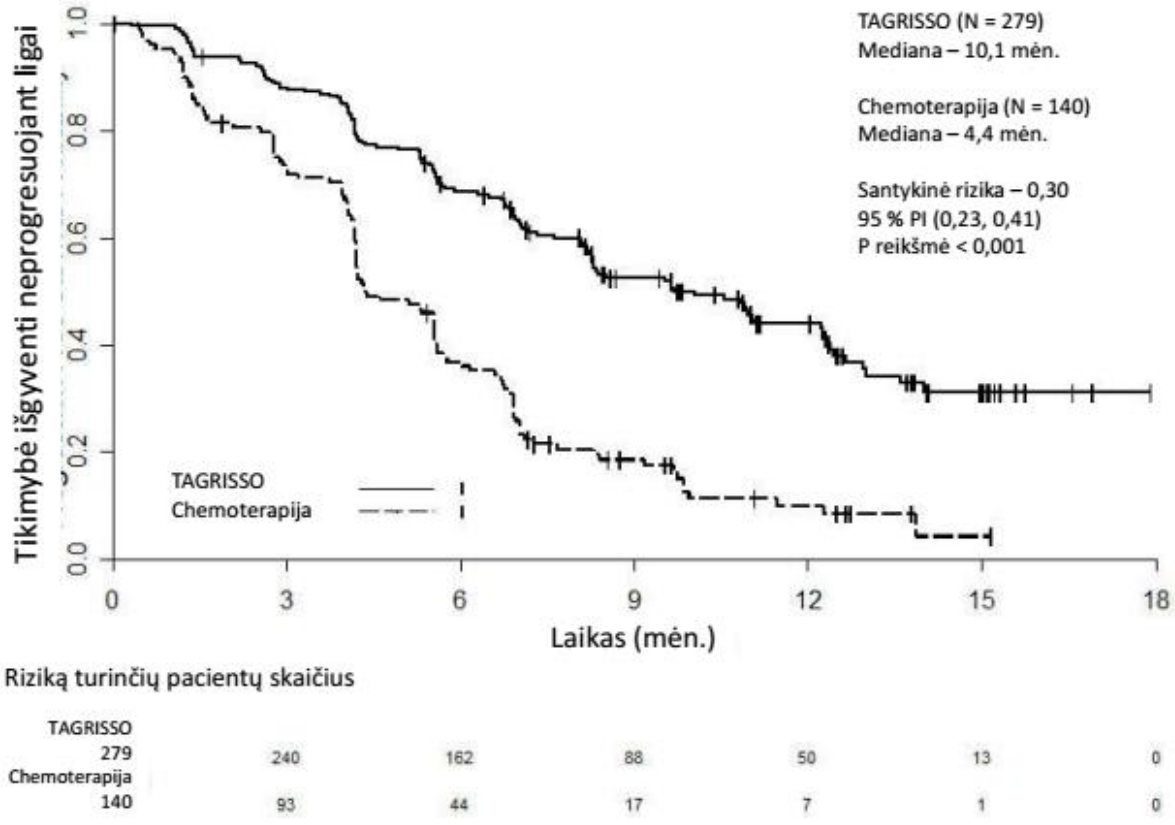
8 lentelė. AURA3 veiksmingumo duomenys tyrėjų vertinimu

Veiksmingumo rodiklis	**TAGRISSO (N = 279)**	**Chemoterapija (pemetreksedas / cisplatina arba pemetreksedas / karboplatina) (N = 140)**
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (užbaigtumo %)	140 (50)	110 (79)
PFS mediana, mėn. (95 % PI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,30 (0,23;0,41), P < 0,001	
Bendras išgyvenamumas (OS) [a]		
Mirčių skaičius (užbaigtumo %)	188 (67,4)	93 (66,4)
OS mediana, mėn. (95 % PI)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
HR (95,56 % PI) ir P reikšmė	0,87 (0,67, 1,13); P = 0,277	
Objektyvaus atsako dažnis [b]		
Atvejų, kai gautas atsakas, skaičius Atsako dažnis (95 % PI)	197 71 % (65; 76)	44 31 % (24; 40)
Šansų (*Odds*) santykis (95 % PI) ir P reikšmė	5,4 (3,5; 8,5), P < 0,001	
Atsako trukmė (DoR) [b]		

DoR mediana, mėn. (95 % PI)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

HR (angl. *Hazard Ratio*) – rizikos santykis, PI – pasikliautinasis intervalas, NA – negalima apskaičiuoti, OS (angl. *Overall Survival*) – bendras išgyvenamumas.
Visi veiksmingumo duomenys yra pagrįsti tyrėjo vertinimu pagal RECIST kriterijus.
[a] Galutinė OS analizė atlikta esant 67 % užbaigtumui. HR PI koreguotas pagal ankstesnes tarpines analizes. OS analizės duomenys nekoreguoti pagal galimą pacientų perėjimo iš vienos grupės į kitą įtaką: 99 (71 %) chemoterapijos grupės pacientų vėliau buvo gydyti osimertinibu.
[b] Tyrėjų nustatyti ORR ir DoR duomenys atitiko nustatytus BICR. BICR nustatė, kad osimertinibo grupės pacientų ORR buvo 64,9 % (95 % PI – 59,0, 70,5), o chemoterapijos – 34,3 % (95 % PI – 25,6, 42,8). BICR nustatytas DoR osimertinibo grupės pacientams buvo 11,2 mėn. (95 % PI – 8,3, NA), chemoterapijos – 3,1 mėn. (95 % PI – 2,9, 4,3).

11 pav. Išgyvenamumo iki ligos progresavimo kreivės pagal *Kaplan-Meier* tyrėjo vertinimu AURA3 tyrimo metu



Pažymėti cenzūruoti duomenys

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

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

Veiksmingumo CNS metastazių požiūriu duomenys, gauti AURA3 tyrimo metu

Į šį tyrimą randomizuoti pacientai, turėję nesimptominių stabilių metastazių smegenyse, dėl kurių nereikėjo vartoti steroidų bent 4 savaites iki tiriamojo vaistinio preparato. Veiksmingumas poveikio

CNS požiūriu pagal RECIST v1.1 kriterijus BICR vertinimu 116 iš 419 (28 %) pacientų, kuriems pradinis smegenų skenavimas parodė metastazių CNS, apibendrintas 9 lentelėje.

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

Veiksmingumo rodiklis	**TAGRISSO**	**Chemoterapija (pemetreksedas / cisplatina arba pemetreksedas / karboplatina)**
CNS objektyvaus atsako dažnis [1a]		
CNS atsako dažnis % (n/N) (95 % PI)	70 % (21/30) (51, 85)	31 % (5/16) (11 %, 59 %)
Šansų (*Odds*) santykis (95 % PI) ir P reikšmė	5,1 (1,4, 21) ir P = 0,015	
CNS atsako trukmė [b]		
CNS DoR mediana, mėn. (95 % PI)	8,9 (4,3, NA)	5,7 (NA, NA)
CNS pažaidos suvaldymo dažnis		
CNS pažaidos kontrolės dažnis % (n/N) (95 % PI)	87 % (65/75) (77, 93)	68 % (28/41) (52, 82)
Šansų (*Odds*) santykis (95 % PI) ir P reikšmė	3 (1,2, 7,9) ir P = 0,021	
Neprogresuojant CNS pažaidai išgyvenamumo laikotarpis [c]	N = 75	N = 41
Atvejų skaičius (užbaigtumo %)	19 (25)	16 (39)
CNS PFS mediana, mėn. (95 % PI)	11,7 (10, NA)	5,6 (4,2, 9,7)
HR (95 % PI) ir P reikšmė	0,32 (0,15, 0,69) ir P = 0,004	

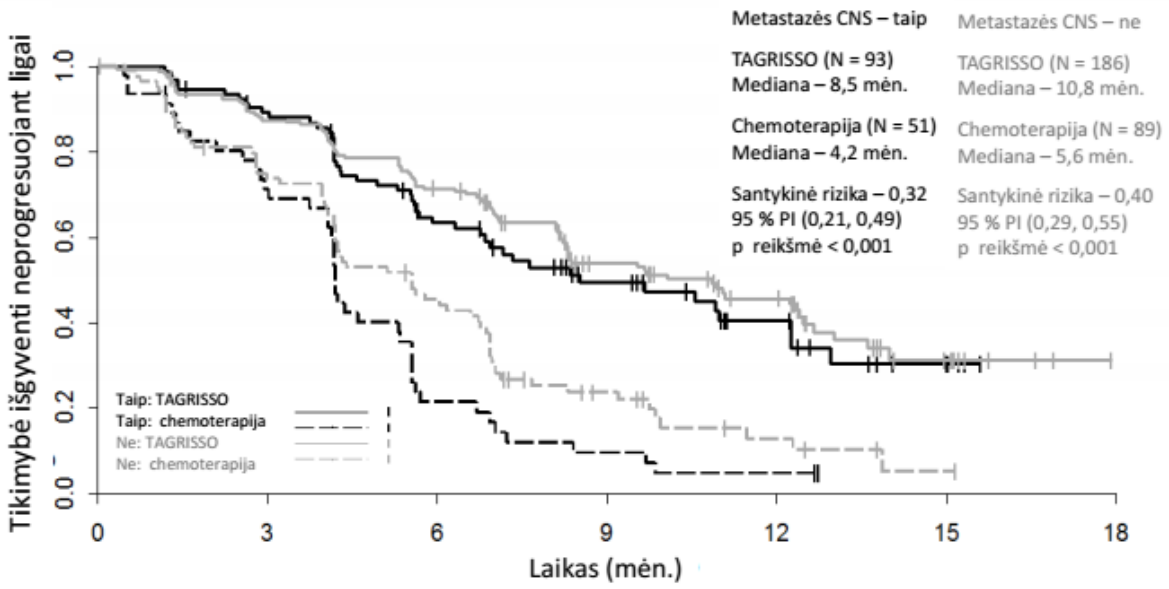
[a] Objektyvaus CNS atsako dažnis ir atsako trukmė pagal RECIST v1.1 kriterijus BICR vertinimu pacientams, kurių duomenis buvo įmanoma įvertinti (iš pradžių turėjusiems BICR nustatytų išmatuojamų CNS pažaidų): vartojusių TAGRISSO n = 30 ir gavusių chemoterapiją n = 16.

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

[c] Neprogresuojant CNS pažaidai išgyvenamumo laikotarpis nustatytas pagal RECIST v1.1 kriterijus BICR vertinimu visai tirtai populiacijai (t. y. išmatuojamų ir neišmatuojamų CNS pažaidų iš pradžių turėjusiems pacientams): vartojusių TAGRISSO n = 75, gavusių chemoterapiją n = 41.
HR < 1 rodo palankesnį TAGRISSO poveikį.

Iš anksto numatyto PFS pogrupio, sudaryto pagal metastazių CNS buvimą įtraukimo į AURA3 tyrimą metu, analizės duomenys pateikiami 12 pav.

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



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

Pacientų užfiksuotos vertinamosios baigtys

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

Pagrindinių plaučio vėžio simptomų analizė

TAGRISSO, palyginus su chemoterapija, palengvino pacientų fiksuotus plaučių vėžio simptomus: nustatytas statistikai reikšmingas penkių iš anksto numatytų pagrindinių PRO simptomų (apetito stokos, kosulio, krūtinės skausmo, dusulio ir nuovargio), palyginus su pradiniais, vidutinio pokyčio skirtumas bendru 6 mėn. laikotarpiu po randomizacijos (žr. 10 lentelę).

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

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

	Apetito stoka	Kosulys	Krūtinės skausmas	Dusulys	Nuovargis
p reikšmė	p < 0,001	p = 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

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

HRQL ir fizinių funkcijų pagerėjimo analizė

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

vidurkiai, apskaičiuoti pagal AUC, sudarė maždaug po 10 % osimertinibo ekspozicijos esant pusiausvyros koncentracijai.

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

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

Eliminacija

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

Sąveika su baltymais-nešikliais

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

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

Ypatingos populiacijos

Populiacinės farmakokinetikos analizės (n = 1 367) neparodė kliniškai reikšmingo ryšio tarp numatomos pusiausvyros ekspozicijos (AUC_{ss}) bei paciento amžiaus (nuo 25 iki 91 metų), lyties (65 % buvo moterys), rasės (įskaitant baltuosius, azijiečius, japonus, kinus ir ne baltuosius ne azijiečius), gydymo eilės ir rūkymo (analizuoti 34 esamų ir 419 buvusių rūkalių duomenys). Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad kūno svoris (nuo 88 kg iki 43 kg) yra reikšmingas veiksnys, keičiantis numatomą osimertinibo AUC_{ss} mažiau kaip 20 % (kvantiliai nuo 95 % iki 5 %) palyginus su vidurinio kūno svorio (61 kg) pacientais. Įvertinus mažiausią ir didžiausią tiriamųjų kūno svorį (nuo < 43 kg iki > 88 kg), AZ5104 metabolito dalis buvo nuo 11,8 % iki 9,6 %, o AZ7550 – nuo 12,8 % iki 8,1 %. Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad albumino koncentracija serume yra vienas iš faktorių, turinčių reikšmingos įtakos osimertinibo pusiausvyros AUC_{ss} (ji turėtų kisti nuo < 30 % albumino koncentracijai kintant nuo 29 iki 46 g/l [kvantiliai nuo 95 % iki 5 %] palyginus su pusiausvyros AUC_{ss} esant vidurinei pradinei albumino koncentracijai, t. y. 39 g/l). Šie nuo kūno svorio ar pradinės albumino koncentracijos skirtumų priklausomi ekspozicijos skirtumai kliniškai reikšmingais nelaikomi.

Sutrikusi kepenų funkcija

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

(90 % PI) buvo atitinkamai 63,3 % (47,3, 84,5) ir 51,4 % (36,6, 72,3), o turėjusiems vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją – atitinkamai 68,4 % (49,6, 94,2) ir 60,7% (41,6, 88,6); metabolito AZ5104 AUC ir C_{max} turėjusiems lengvai sutrikusią kepenų funkciją buvo 66,5 % (43,4, 101,9) ir 66,3 % (45,3, 96,9), o turėjusiems vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją – atitinkamai 50,9 % (31,7, 81,6) ir 44,0 % (28,9, 67,1). Populiacinė farmakokinetikos analizė ryšio tarp kepenų funkcijos rodiklių (ALT, AST, bilirubino koncentracijos) ir osimertinibo ekspozicijos neparodė, tačiau parodė sutrikusios kepenų funkcijos rodiklio – albumino – koncentracijos serume įtaką osimertinibo farmakokinetikai. Į klinikinius tyrimus neįtraukta pacientų, kurių AST arba ALT koncentracija buvo daugiau kaip 2,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą (VNR), daugiau kaip 5 kartus didesnė už VNR dėl piktybinės ligos arba bendrojo bilirubino koncentracija buvo daugiau kaip 1,5 karto didesnė už VNR. Farmakokinetikos 134 lengvai sutrikusią kepenų funkciją, 8 vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją ir 1 216 normalią kepenų funkciją turinčių pacientų organizme analizė parodė panašią osimertinibo ekspoziciją. Sunkiai sutrikusią kepenų funkciją turinčių pacientų tyrimų duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Metastazės smegenyse

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

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

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

Toksinis poveikis reprodukcijai

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis
Mikrokristalinė celiuliozė
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

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

Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Juodasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1086/001 – 30 plėvele dengtų 40 mg tablečių
EU/1/16/1086/002 – 30 plėvele dengtų 80 mg tablečių
EU/1/16/1086/003 – 28 plėvele dengtos 40 mg tabletės
EU/1/16/1086/004 – 28 plėvele dengtos 80 mg tabletės

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data – 2016 m. vasario 2 d.
Paskutinio perregistravimo data – 2022 m. kovo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

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

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAGRISSO 40 mg plėvele dengtos tabletės
osimertinibas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 40 mg osimertinibo (mesilato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

tagrisso 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAGRISSO 80 mg plėvele dengtos tabletės
osimertinibas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 80 mg osimertinibo (mesilato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

tagrisso 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAGRISSO 40 mg tabletės
osimertinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TAGRISSO 80 mg tabletės
osimertinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra TAGRISSO ir kam jis vartojamas

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

Vienas TAGRISSO gali būti skiriamas Jums:

- pilnai pašalinus vėžį – po operacijos (adjuvantiniam) gydymui;
  arba
- kai vėžys negali būti pašalintas (išoperuotas) chirurginiu būdu ir reagavo arba stabilizavosi po chemoterapijos ir spindulinio gydymo;
  arba
- kaip pirmas Jūsų vartojamas vaistas nuo vėžio, išplitusio į kitas organizmo dalis;
  arba
- tam tikrais atvejais – prieš tai gydžius vėžį kitais proteinkinazę slopinančiais vaistais.

Jums gali būti paskirtas kombinuotasis gydymas TAGRISSO, jį vartojant kartu su kitais vaistais nuo vėžio, įskaitant:

- pemetreksedą ir chemoterapiją platinos pagrindu, skiriant pirmąjį gydymą nuo vėžio, išplitusio į kitas kūno dalis.

Jeigu skiriamas kombinuotasis gydymas TAGRISSO kartu su kitais vaistais nuo vėžio, svarbu, kad perskaitytumėte ir šių kitų vaistų pakuotės lapelius. Jeigu kiltų klausimų apie šiuos kitus vaistus, kreipkitės į gydytoją.

Kaip veikia TAGRISSO

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

- Jeigu Jūs vartojate TAGRISSO pilnai pašalinus vėžį, tai reiškia, kad jame buvo EGFR geno defektas, vadinamas 19 egzono delecija arba 21 egzono substitucijos mutacija.
- Jeigu Jums skirtas TAGRISSO vėžiui, kurio negalima pašalinti (išoperuoti) chirurginiu būdu ir kuris reagavo arba stabilizavosi po chemoterapijos ir spindulinio gydymo, gydyti, tai reiškia, kad Jūsų naviko audiniuose yra EGFR geno defektų, vadinamų 19 egzono delecija arba 21 egzono substitucijos mutacija.
- TAGRISSO būna pirmas proteinkinazę slopinantis vaistas, kai vėžio EGFR genas turi defektą, pvz., taip vadinamą egzono 19 deleciją arba egzono 21 pakeičiamąją mutaciją.
- Jeigu Jūsų vėžys progresavo vartojant kitą proteinkinazę slopinantį vaistą, tai jis turi geno defektą, vadinamą T790M. Dėl šio defekto gali daugiau neveikti kiti proteinkinazę slopinantys vaistai.

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

2. Kas žinotina prieš vartojant TAGRISSO

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti TAGRISSO:
- jeigu Jūs sergate arba anksčiau sirgote plaučių uždegimu (taip vadinama intersticine plaučių liga);
- jeigu Jums yra buvę širdies sutrikimų (gydytojas gali atidžiai stebėti Jūsų sveikatos būklę);
- jeigu Jums yra buvę akių sutrikimų;
- jeigu pasireiškia raumenų skausmas ar silpnumas;
- jeigu jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina todėl, kad dėl TAGRISSO gali vėl suaktyvėti hepatito B virusas. Pasakykite savo gydytojui ar slaugytojui, jei pasireiškia didesnis nuovargis arba pagelsta oda ar akių baltymai.

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

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu vartojant šį vaistą
- staiga pasunkėtų kvėpavimas ir kartu pradėtumėte kosėti arba karščiuoti;
- pradėtų smarkiai luptis oda;

- Jūsų širdies susitraukimai pasidarytų dažni ar nereguliarūs, atsirastų svaigulys, apsvaigimas, krūtinės diskomfortas, dusulys ar alpulys;
- Jūsų akys pasidarytų vandeningos, erzintų šviesa, skaudėtų akis, jos paraustų arba pakistų regėjimas. Daugiau informacijos pateikiama 4 skyriaus dalyje „Sunkus šalutinis poveikis“;
- pradėtumėte nuolat karščiuoti, lengviau susidarytų kraujosruvų ar prasidėtų kraujavimas, padidėtų nuovargis, būtų blyški oda ar pasireikštų infekcija. Daugiau informacijos pateikiama 4 skyriaus dalyje „Sunkus šalutinis poveikis“;
- pasireikštų nepaaiškinamas raumenų skausmas, skausmingumas, silpnumas, sunkumai judinant rankas ar kojas, tamsus, arbatos spalvos šlapimas arba sumažėtų šlapinimasis. Daugiau informacijos žr. 4 skyriaus dalyje „Pavojingas šalutinis poveikis“.

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

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

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

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

TAGRISSO gali sumažinti šių vaistų veiksmingumą ir (arba) sustiprinti jų šalutinį poveikį:
- rozuvastatino, vartojamo cholesterolio kiekiui mažinti;
- geriamųjų hormoninių kontraceptikų, vartojamų norint išvengti nėštumo;
- bozentano, vartojamo nuo padidėjusio kraujospūdžio plaučiuose;
- efavirenzo ir etravirino, vartojamų HIV infekcijai ar AIDS gydyti;
- modafinilio, vartojamo nuo miego sutrikimų;
- dabigatrano, vartojamo norint išvengti kraujo krešulių;
- digoksino, vartojamo nuo širdies rimto sutrikimų ir kitų širdies ligų;
- aliskireno, vartojamo nuo aukšto kraujospūdžio.

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

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

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

Kontracepcija – informacija moterims ir vyrams
Vartojant šį vaistą, būtina taikyti veiksmingą kontracepciją.
- TAGRISSO gali trikdyti geriamųjų hormoninių kontraceptikų veikimą. Aptarkite su gydytoju tinkamiausius kontracepcijos metodus.
- TAGRISSO gali patekti į spermą, todėl veiksmingą kontracepciją svarbu taikyti ir vyrams.

Baigus vartoti TAGRISSO būtina:
- **moterims** – toliau taikyti kontracepciją dar 2 mėn.;
- **vyrams** – toliau taikyti kontracepciją dar 4 mėn.

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

Gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus
TAGRISSO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

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

3. Kaip vartoti TAGRISSO

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

Kiek šio vaisto vartoti?
- Vartojant vien tik TAGRISSO, rekomenduojama kasdien gerti po vieną 80 mg tabletę.
- Vartojant kartu su pemetreksedu ir chemoterapija platinos pagrindu, rekomenduojama TAGRISSO dozė yra viena 80 mg tabletė kasdien.
- Prireikus, gydytojas gali sumažinti dozę iki vienos 40 mg tabletės kiekvieną dieną.

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę TAGRISSO dozę?
Išgėrę per didelę dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę.

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

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Sunkus šalutinis poveikis
Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte šį sunkų šalutinį poveikį (taip pat 2 skyrių):
- staiga pasunkėjusį kvėpavimą kartu su kosuliu arba karščiavimu – tai gali rodyti plaučių uždegimą (jis dar vadinamas intersticine plaučių liga). Dauguma atvejų šį sutrikimą galima išgydyti, bet kai kuriais jis buvo mirtinas. Pasireiškus šiam šalutiniam poveikiui, gydytojas gali patarti nutraukti TAGRISSO vartojimą. Šis šalutinis poveikis yra dažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių);
- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromą ar toksinę epidermio nekrolizę (jie gali pasireikšti rausvomis apvaliomis liemens odos dėmėmis, turinčiomis tamsesnį centrą su šašu, blyškesnį iškilą rožinės spalvos žiedą aplinkui ir išorinį ryškesnį raudoną žiedą, kurių viduryje dažnai būna pūslių, odos lupimusi, opelėmis burnos ertmėje, gerklėje, nosyje, lytiniuose organuose ir akyse). Prieš tai gali būti karščiavimas ir panašių į gripo simptomų. Šis šalutinis poveikis yra retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių). Toksinės epidermio nekrolizės dažnio nustatyti negalima, nes jos atvejų užfiksuota tik TAGRISSO pateikus į rinką;
- širdies elektrinio aktyvumo pokyčių (QTc pailgėjimas), kuriems būdingi dažni ar nereguliarūs širdies susitraukimai, svaigulys, apsvaigimas, krūtinės diskomfortas, dusulys ir alpulys. Šis šalutinis poveikis yra dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių);
- akių ašarojimą, jautrumą šviesai, akių skausmą, paraudimą arba pakitusį regėjimą. Šis šalutinis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių).
- kraujo sutrikimą, vadinamą aplazine anemija, dėl kurio kaulų čiulpai nustoja gaminti naujas kraujo ląsteles – jį gali rodyti nuolatinis karščiavimas, dažniau susidarančios kraujosruvos ar dažnesni kraujavimai, padidėjęs nuovargis ir susilpnėjęs organizmo gebėjimas kovoti su infekcijomis. Šis šalutinis poveikis yra retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų).
- liga, dėl kurios susitraukdama širdis išpumpuoja per mažai kraujo – dėl jos gali pasireikšti dusulys, nuovargis ir patinti kulkšnys (šie sutrikimai leidžia įtarti širdies nepakankamumą ar sumažėjusią kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją).

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

Kitas šalutinis poveikis
Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- viduriavimas (gali prasidėti ir tęstis gydymo metu). Jeigu viduriavimas nepraeitų arba pasidarytų stiprus, kreipkitės į gydytoją;
- odos niežėjimas (niežulys). Tokiu atveju gali padėti reguliarus drėkinamųjų kremų tepimas ant odos;
- odos ir nagų sutrikimai – galimi jų požymiai yra skausmas, niežulys, sausa oda, išbėrimas ir paraudimas aplink rankų pirštų nagus, ypač saulės veikiamose vietose. Nuo šių sutrikimų gali padėti reguliariai naudojamos odos ir nagų drėkinimo priemonės. Jeigu odos arba nagų sutrikimai pasunkėtų, apie tai pasakykite gydytojui;
- stomatitas (burnos ertmės gleivinės uždegimas) arba opelės burnos ertmėje;
- apetito stoka.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- spindulinio gydymo krūtinės ląstos srityje sukeltas plaučių uždegimas (radiacinis pneumonitas);
- kraujavimas iš nosies (epistaksis);
- plikimas (alopecija);
- dilgėlinė – niežtinčios, iškilos odos dėmės bet kuriose odos vietose (jos gali būti rožinės arba raudonos, apvalios) (jeigu pastebėtumėte šį šalutinį poveikį, praneškite gydytojui);
- plaštakų ir pėdų sindromas, kuris gali pasireikšti paraudimu, patinimu, dilgčiojimo ar deginimo pojūčiu ir su delnų ir (ar) padų odos trūkinėjimu;
- padidėjęs medžiagos, vadinamos kreatininu, kiekis kraujyje (kreatininas susidaro organizme, jį šalina inkstai);
- padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje (kreatinfosfokinazė yra fermentas, kuris patenka į kraują pažeidus raumenis) ;
- baltųjų kraujo kūnelių (leukocitų, limfocitų arba neutrofilų) skaičiaus sumažėjimas;
- trombocitų (kraujo plokštelių) skaičiaus sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- apvalūs odos pažeidimai, turintys tamsesnį centrą su šašu, blyškesnį iškilą rožinės spalvos žiedą aplinkui ir išorinį ryškesnį raudoną žiedą (jie gali rodyti daugiaformę eritemą);
- odos kraujagyslių uždegimas. Dėl to oda gali atrodyti tarsi su kraujosruvomis ar paraudusi (paspaudus spalva neišnyksta);
- raumenų uždegimas, dėl kurio gali atsirasti raumenų skausmas ar silpnumas;
- odos papilkėjimas ar patamsėjimas (hiperpigmentacija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
- Hepatito B reaktyvacija.

Apie toliau išvardytą šalutinį poveikį buvo pranešta klinikinių tyrimų metu gydant pacientus TAGRISSO kartu su pemetreksedu ir chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos preparatas.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- viduriavimas – tai gali prasidėti ir tęstis gydymo metu. Jeigu viduriavimas nepraeitų arba pasidarytų stiprus, kreipkitės į gydytoją;
- odos ir nagų sutrikimai – galimi jų požymiai yra skausmas, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas ir paraudimas aplink rankų pirštų nagus. Tokio poveikio tikimybė yra didesnė saulės veikiamose srityse. Nuo šių sutrikimų gali padėti reguliariai naudojamos odos ir nagų drėkinimo priemonės. Jeigu odos arba nagų sutrikimai pasunkėtų, apie tai pasakykite gydytojui;
- stomatitas (burnos ertmės gleivinės uždegimas) arba opelės burnos ertmėje;
- apetito praradimas;
- baltųjų kraujo kūnelių (leukocitų, limfocitų arba neutrofilų) skaičiaus sumažėjimas;
- trombocitų (kraujo plokštelių) skaičiaus sumažėjimas;
- medžiagos, vadinamos kreatininu (gaminamos organizme ir šalinamos per inkstus), padidėjimas kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- kraujavimas iš nosies (*epistaksis*);
- odos niežėjimas (niežulys). Pasireiškus tokiam sutrikimui, gali padėti reguliariai naudojamos odos drėkinimo priemonės;
- plikimas (alopecija);
- į taikinius panaši odos pažaida (į žiedus panaši odos reakcija, kuri gali rodyti daugiaformę eritemą);
- dilgėlinė – niežtinčios, iškilos odos dėmės bet kuriose odos vietose, kurios gali būti rožinės arba raudonos, apvalios. Jeigu pastebėtumėte tokį šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui;
- odos papilkėjimas ar patamsėjimas (hiperpigmentacija);

- plaštakų ir pėdų sindromas, kuris gali pasireikšti paraudimu, patinimu, dilgčiojimo ar deginimo pojūčiu ir su delnų ir (ar) padų odos trūkinėjimu;
- kreatinfosfokinazės (tai fermentas, kuris patenka į kraują pažeidus raumenis) aktyvumo kraujyje padidėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.
Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti TAGRISSO

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

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

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

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

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

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

Registruotojas
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 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

Ísland
Vistor
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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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