

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAGRISSO 40 mg filmdragerade tabletter

TAGRISSO 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

TAGRISSO 40 mg tabletter

Varje tablett innehåller 40 mg osimertinib (som mesylat).

TAGRISSO 80 mg tabletter

Varje tablett innehåller 80 mg osimertinib (som mesylat).

Hjälpämne med känd effekt

TAGRISSO 40 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,3 mg natrium.

TAGRISSO 80 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,6 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

TAGRISSO 40 mg tabletter

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

TAGRISSO 80 mg tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TAGRISSO som monoterapi är indicerat för:

- adjuvant behandling efter fullständig tumörresektion hos vuxna patienter med stadium IB-IIIa icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R) substitutionsmutationer (se avsnitt 5.1).
- behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, icke-resektabel NSCLC vars tumörer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R) substitutionsmutationer och vars sjukdom inte har progredierat under eller efter platinabaserad radiokemoterapi.

- första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer har aktiverande EGFR-mutationer.
- behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad EGFR T790M-mutationspositiv NSCLC.

TAGRISSE är indicerat i kombination med:

- pemetrexed och platinabaserad kemoterapi som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad NSCLC vars tumörer har EGFR exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R) substitutionsmutationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Vid övervägande av insättning av TAGRISSO ska EGFR-mutationsstatus (i tumörprover för adjuvant behandling eller för behandling av lokalt avancerade, icke-resektabla tumörer och tumör- eller plasmaprover för lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom) vara fastställt genom användning av en validerad testmetod (se avsnitt 4.4).

Dosering

Monoterapi

Den rekommenderade dosen är 80 mg osimertinib en gång om dagen.

Kombinationsterapi

Den rekommenderade dosen är 80 mg osimertinib en gång om dagen när TAGRISSO tas tillsammans med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi.

Se produktresumén för pemetrexed och cisplatin eller karboplatin för respektive doseringsinformation.

Patienter med adjuvant behandling ska behandlas fram till återfall av sjukdomen eller oacceptabel toxicitet. Längre behandlingstid än 3 år studerades inte.

Patienter med lokalt avancerad eller metastaserad lungcancer ska behandlas med TAGRISSO fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

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

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

Dosjusteringar

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

Rekommendationer för dosreduktion vid biverkningar anges i Tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar för TAGRISSO

Målorgan	Biverkning^a	Dosmodifiering
<i>Lunga^b</i>	ILD/pneumonit ^c	Permanent utsättning av TAGRISSO
	Strålningspneumonit av grad 1	Överväg att sätta ut eller fortsätta behandlingen med TAGRISSO, beroende på vad som är kliniskt indicerat
	Strålningspneumonit av grad 2	Utsättning av TAGRISSO tills symtomen försvinner. Behandlingen med TAGRISSO kan återupptas. Permanent utsättning om symtomen inte försvinner efter 4 veckor eller om strålningspneumonit av grad 2 återkommer
	Strålningspneumonit av grad 3 eller 4	Permanent utsättning av TAGRISSO
<i>Hjärta^b</i>	QTc-intervall större än 500 ms vid minst två separata EKG	Utsättning av TAGRISSO tills QTc-intervall är mindre än 481 ms eller en återgång till utgångsvärdet om utgångsvärdet på QTc är större än eller lika med 481 ms, och återta sedan behandlingen med en reducerad dos (40 mg)
	Förlängning av QTc-intervall med tecken/symtom på allvarlig arytmi	Permanent utsättning av TAGRISSO
<i>Hud^b</i>	Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys	Permanent utsättning av TAGRISSO
<i>Blod och lymfsystem^b</i>	Aplastisk anemi	Permanent utsättning av TAGRISSO
<i>Övrigt</i>	Biverkning av grad 3 eller högre	Utsättning av TAGRISSO i upp till tre veckor
	Om en biverkning av grad 3 eller högre förbättras till grad 0-2 efter utsättning av TAGRISSO i upp till tre veckor	Behandlingen med TAGRISSO kan återupptas vid samma dos (80 mg) eller vid en lägre dos (40 mg)
	Om en biverkning av grad 3 eller högre inte förbättras till grad 0-2 efter utsättning av TAGRISSO i upp till tre veckor	Permanent utsättning av TAGRISSO

^a Obs! Intensiteten av kliniska biverkningar graderas enligt "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) version 5.0 från National Cancer Institute (NCI).

^b Se avsnitt 4.4.

^c ILD/pneumonit inklusive ILD/pneumonit efter definitiv platinabaserad radiokemoterapi.
EKG: Elektrokardiogram, QTc: korrigerad QT-tid.

Kombinationsterapi

När TAGRISSO används i kombination ska de respektive behandlingskomponenterna dosjusteras vid behov. För anvisning om dosjustering av TAGRISSO, se tabell 1. Dosen av pemetrexed, cisplatin eller karboplatin dosjusteras i enlighet med anvisningarna i respektive produktresumé. Cisplatin och/eller karboplatin ges i upp till 4 cykler.

Särskilda populationer

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

Nedsatt leverfunktion

Baserat på kliniska studier behövs inga dosjusteringar göras för patienter med lindrigt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. På likartat sätt, baserat på populationsfarmakokinetisk analys, rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lindrigt nedsatt

leverfunktion (totalt bilirubin $\leq$ övre gränsen för normalt [ULN] och aspartataminotransferas [ASAT] > ULN eller totalt bilirubin > 1 till 1,5 gånger ULN oavsett ASAT) eller måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin mellan 1,5 till 3 gånger ULN oavsett ASAT). Säkerhet och effekt för detta läkemedel har inte fastställts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Tills ytterligare data blir tillgängliga rekommenderas inte användning av TAGRISSO hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Utvärdering av EGFR-mutationsstatus

Om användning av TAGRISSO som adjuvant behandling efter fullständig tumörresektion hos patienter med NSCLC övervägs, indicerar positiv EGFR-mutationsstatus (exon 19-deletioner [Ex19del] eller exon 21 L858R substitutionsmutationer [L858R]) lämplighet för behandling. Ett validerat test ska utföras i ett kliniskt laboratorium med användning av DNA från tumörvävnad från biopsi eller kirurgiskt prov.

Om användning av TAGRISSO övervägs hos patienter med lokalt avancerad, icke-resektabel NSCLC vars sjukdom inte har progredierat under eller efter platinabaserad radiokemoterapi, indicerar positiv EGFR-mutationsstatus (exon 19-deletioner eller exon 21 [L858R] substitutionsmutationer) lämplighet

för behandling. Ett validerat test ska utföras i ett kliniskt laboratorium med användning av DNA från tumörvävnad från biopsi.

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

Positiv bestämning av EGFR-mutationsstatus (aktivering av EGFR-mutationer för första linjens behandling, exon 19-deletioner eller exon 21 (L858R) substitutionsmutationer när TAGRISSO ges i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi som första linjens behandling, eller T790M-mutationer efter progression under eller efter EGFR TKI-behandling) via antingen ett vävnadsbaserat eller ett plasmabaserat test, indicerar lämplighet för behandling med TAGRISSO. Om ett plasmabaserat ctDNA-test används och resultatet är negativt rekommenderas dock, om möjligt, uppföljande analys med vävnadsprov på grund av potentialen för falska negativa resultat vid användning av ett plasmabaserat test.

Endast robusta, pålitliga och känsliga tester med påvisad tillämplighet för fastställandet av EGFR-mutationsstatus ska användas.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

Allvarlig, livshotande eller dödlig ILD eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit) har observerats hos patienter som behandlats med TAGRISSO i kliniska studier, inklusive TAGRISSO efter definitiv platinabaserad radiokemoterapi. De flesta fallen förbättrades eller gick helt tillbaka vid avbruten behandling. Patienter med en tidigare anamnes av ILD, läkemedelsinducerad ILD, strålningspneumonit som krävde steroidbehandling eller tecken på kliniskt aktiv ILD var exkluderade från de kliniska studierna (se avsnitt 4.8).

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

Strålningspneumonit

Strålningspneumonit observeras vanligen i upp till ett år efter att patienterna fått strålbehandling till lungorna. För anvisning om dosjustering av TAGRISSO vid strålningspneumonit efter definitiv platinabaserad radiokemoterapi, se avsnitt 4.2.

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats med frekvensen sällsynta och toxisk epidermal nekrolys (TEN) med ingen känd frekvens i samband med behandling med TAGRISSO. Innan behandling påbörjas ska patienten informeras om tecken och symtom på SJS och TEN. Om tecken och symtom som tyder på SJS eller TEN uppkommer bör TAGRISSO avbrytas. TAGRISSO ska sättas ut omedelbart, om SJS eller TEN diagnosticeras.

Förlängning av QTc-intervall

Förlängning av QTc-intervall inträffar hos patienter som behandlas med TAGRISSO. Förlängning av QTc-intervall kan leda till en ökad risk för ventrikulära takyarytmier (t.ex. torsade de pointes) eller plötslig död. Inga QTc-relaterade arytmier rapporterades i ADAURA-, LAURA-, FLAURA-, FLAURA2- eller AURA-studierna (se avsnitt 4.8). Patienter med kliniskt betydelsefulla abnormiteter i rytm och retledningssystem uppmätt vid EKG i vila (t.ex. QTc-intervall större än 470 ms) exkluderades från dessa studier (se avsnitt 4.8).

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

Förändringar i hjärtats kontraktilitet

Under kliniska studier uppkom sänkningar av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) som var större än eller lika med 10 procentenheter, sänkning till mindre än 50 % uppkom hos 4,2 % (65/1 557) av patienterna som behandlades med TAGRISSO som monoterapi och som hade fått en LVEF-bedömning vid utgångsläget och minst en uppföljning. För patienter med hjärtriskfaktorer och de med tillstånd som kan påverka LVEF, bör man överväga hjärtövervakning, inklusive en bedömning av LVEF vid utgångsläget och under behandling. För patienter som utvecklar relevanta hjärtecken/symtom under behandling, bör man överväga hjärtövervakning inklusive LVEF-bedömning. I en adjuvant placebo kontrollerad studie (ADAURA), fick 1,5 % (5/325) av patienterna som behandlades med TAGRISSO och 1,5 % (5/331) av patienterna som behandlades med placebo sänkningar av LVEF som var större än eller lika med 10 procentenheter och en sänkning till mindre än 50 %. I LAURA-studien, efter platinabaserad radiokemoterapi, fick 3,0 % (4/135) av patienterna som behandlades med TAGRISSO och inga patienter som behandlades med placebo, och som hade fått en LVEF-bedömning både vid och efter utgångsläget, sänkningar av LVEF som var större än eller lika med 10 procentenheter och en sänkning till mindre än 50 %. I FLAURA2-studien fick 8,0 % (21/262) av patienterna som behandlades med TAGRISSO i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi och som hade fått en LVEF-bedömning vid utgångsläget och vid minst en uppföljning, en minskning av LVEF som var större än eller lika med 10 procentenheter och en sänkning till mindre än 50 %.

Hornhinneinflammation (keratit)

Hornhinneinflammation (keratit) rapporterades hos 0,6 % (n=11) av de 1 956 patienterna som behandlades med TAGRISSO som monoterapi i ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2-, LAURA- och AURA-studierna. Patienter med tecken och symtom som tyder på hornhinneinflammation (keratit), t.ex. akut eller förvärrad: ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller röda ögon bör genast remitteras till en ögonspecialist (se avsnitt 4.2, tabell 1).

Aplastisk anemi

Sällsynta fall av aplastisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats i samband med behandling med TAGRISSO. Innan behandlingen påbörjas ska patienten informeras om tecken och symtom på aplastisk anemi inklusive, men inte begränsat till, ihållande feber, blåmärken, blödning, blekhet, infektion och trötthet. Om tecken och symtom som tyder på aplastisk anemi utvecklas ska noggrann övervakning av patienten och avbrytande eller utsättning av TAGRISSO övervägas. Vid bekräftad aplastisk anemi ska TAGRISSO sättas ut (se avsnitt 4.2).

Skelettmuskeltoxicitet

Fall av myosit har rapporterats i samband med behandling med TAGRISSO (se avsnitt 4.8). Dessutom har fall av rabdomyolys rapporterats efter godkännande. Innan behandling påbörjas ska patienten uppmanas att rapportera eventuell oförklarlig muskelsmärta, -ömheter eller -svaghet, svårighet att röra på armar eller ben, mörk tefärgad urin eller minskad urinerings. Tecken och symtom på förhöjt

kreatinfosfokinas (CPK), myosit eller rabdomyolys ska motivera en lämplig klinisk utvärdering och behandling enligt behov (se avsnitt 4.2).

Ålder och kroppsvikt

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

Reaktivering av hepatit B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatit B-virus kan inträffa hos patienter som behandlas med TAGRISSO, vilket i vissa fall kan leda till fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall. Patienter med belägg för positiv HBV-serologi ska övervakas med avseende på kliniska tecken och laboratorietecken på HBV-reaktivering medan de får TAGRISSO. Patienter som utvecklar reaktivering av HBV medan de får TAGRISSO ska få uppehåll i behandlingen med TAGRISSO och behandlas i enlighet med lokala institutionella riktlinjer.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

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

Aktiva ämnen som kan öka osimertinibkoncentrationen i plasma

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

Aktiva ämnen som kan minska osimertinibkoncentrationerna i plasma

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

Effekt av magsyrereducerande aktiva ämnen på osimertinib

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

Aktiva ämnen vars plasmakoncentrationer kan ändras av TAGRISSO

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

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

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

I en klinisk pregnane X receptor (PXR) interaktionsstudie med samadministrering av TAGRISSO och fexofenadin (P-gp substrat) ökade AUC och $C_{\max}$ för fexofenadin med 56 % (90 % KI 35, 79) och 76 % (90 % KI 49, 108) efter en singeldos och 27 % (90 % KI 11, 46) och 25 % (90 % KI 6, 48) vid steady state. Patienter som samtidigt tar läkemedel med disposition beroende av P-gp och med smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin, dabigatran, aliskiren) bör noggrant övervakas för tecken på förändrad tolerans som en följd av ökad exponering vid samtidig behandling med TAGRISSO (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

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

Graviditet

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

Amning

Det är okänt om osimertinib/metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Det finns inte tillräckligt med information om osimertinib/metaboliter utsöndras i mjölk från djur. Osimertinib och dess metaboliter upptäcktes dock i diande valpar och det sågs en dålig tillväxt hos valparna och en försämring av valparnas överlevnad (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med TAGRISSO.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Studier av EGFR-mutationspositiva NSCLC-patienter

Säkerheten för TAGRISSO som monoterapi baseras på sammanslagna data från 1 956 patienter med EGFR-mutationspositiv icke-småcellig lungcancer. Dessa patienter fick TAGRISSO 80 mg dagligen i fem randomiserade fas 3-studier (ADAURA, adjuvant; FLAURA och FLAURA2 (monoterapiarm) första linjen; LAURA (efter platinabaserad radiokemoterapi) samt AURA3, endast andra linjen), i två fas 2-singelarmsstudier (AURAex och AURA2, andra linjen eller senare) och i en fas 1-studie (AURA1, första linjen eller senare) (se avsnitt 5.1). De flesta biverkningarna var av grad 1 eller 2. De vanligaste observerade biverkningarna hos patienter som fått TAGRISSO var diarré (46 %), hudutslag (45 %), paronyki (33 %), torr hud (31 %) och stomatit (23 %). Biverkningar av grad 3 och grad 4 som observerades i studierna var 11 % respektive 0,2 %. Hos patienter som behandlades med TAGRISSO 80 mg en gång om dagen gjordes dosreduceringar på grund av biverkningar hos 3,4 % av patienterna. Utsättningen på grund av biverkningar var 5,5 %.

Säkerheten för TAGRISSO givet i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi baseras på data från 276 patienter med EGFR-mutationspositiv NSCLC och stämde överens med säkerheten för TAGRISSO som monoterapi samt med kända säkerhetsprofiler för pemetrexed och platinabaserad kemoterapi. De vanligast rapporterade biverkningarna när TAGRISSO gavs i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi var hudutslag (49 %), diarré (43 %), minskad aptit (31 %), stomatit (31 %), paronyki (27 %) och torr hud (24 %). Vid administrering av TAGRISSO som kombinationsbehandling, se produktresumén för respektive behandlingskomponent innan behandlingen påbörjas.

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

Tabellista med biverkningar

Om möjligt har biverkningarna delats in i frekvenskategorierna i tabell 2 baserat på incidensen av jämförbara biverkningsrapporter i en poolad datauppsättning från de 1 956 EGFR-mutationspositiva NSCLC-patienterna som fått TAGRISSO som monoterapi om 80 mg dagligen i studierna ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA, AURA3, AURAex, AURA2 och AURA1 och från de 276 patienter som behandlades med TAGRISSO i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi i FLAURA2-studien.

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

Tabell 2. Biverkningar som rapporterats i ADAURA-, LAURA-, FLAURA-, FLAURA2- och AURA-studier

MedDRA- organklass och MedDRA-term	TAGRISSO ^a		TAGRISSO med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi ^b	
	CIOMS-beskrivning/ total frekvens (alla CTCAE-grader) ^c	Frekvens för CTCAE-grad 3 eller högre ^c	CIOMS-beskrivning/ total frekvens (alla CTCAE-grader) ^c	Frekvens för CTCAE- grad 3 eller högre ^c
Infektioner och infestationer				
Hepatit B- reaktivering ^d	Ingen känd frekvens		0 %	0 %
Blodet och lymfsystemet				
Aplastisk anemi	Sällsynta (0,05 %)	0,05 %	0 %	0 %
Trombocytopeni	Vanliga (7 %)	0,6 %	Mycket vanliga (18,5 %)	6,9 %
Neutropeni	Vanliga (6 %)	0,9 %	Mycket vanliga (24,6 %)	13,4 %
Leukopeni	Vanliga (5 %)	0,4 %	Mycket vanliga (12,7 %)	2,9 %
Lymfopeni	Vanliga (1,6 %)	0,3 %	Vanliga (2,5 %)	1,1 %
Metabolism och nutrition				
Minskad aptit	Mycket vanliga (19 %)	1,1 %	Mycket vanliga (31 %)	2,9 %
Ögon				
Keratit ^e	Mindre vanliga (0,6 %)	0,05 %	Mindre vanliga (0,7 %)	0 %
Hjärtat				
Hjärtsvikt	Mindre vanliga (0,5 %)	0,2 %	Vanliga (1,8 %)	1,1 % ^f
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Epistaxis	Vanliga (6 %)	0 %	Vanliga (7 %)	0,4 %
Interstitiell lungsjukdom	Vanliga (4,3 %) ^g	1,4 % ^h	Vanliga (3,3 %) ⁱ	0,7 % ^j
Strålnings- pneumonit ^k	Vanliga (4 %)	0,2 %	0 %	0 %
Eosinofil pneumoni ^d	Ingen känd frekvens		0 %	0 %
Magsäckkanalen				
Diarré	Mycket vanliga (46 %)	1,5 %	Mycket vanliga (43 %)	2,9 %
Stomatit ^l	Mycket vanliga (23 %)	0,4 %	Mycket vanliga (31 %)	0,4 %
Hud och subkutan vävnad				
Utslag ^m	Mycket vanliga (45 %)	0,8 %	Mycket vanliga (49 %)	2,5 %
Paronyki ⁿ	Mycket vanliga (33 %)	0,4 %	Mycket vanliga (27 %)	0,7 %
Torr hud ^o	Mycket vanliga (31 %)	0,2 %	Mycket vanliga (24 %)	0 %
Pruritus ^p	Mycket vanliga (17 %)	0,05 %	Vanliga (8 %)	0 %
Alopeci	Vanliga (5 %)	0 %	Vanliga (9 %)	0 %
Palmar-plantar erytrodysestesi- syndrom	Vanliga (1,9 %)	0 %	Vanliga (5 %)	0 %
Urtikaria	Vanliga (1,9 %)	0,1 %	Vanliga (1,4 %)	0,4 %

MedDRA- organklass och MedDRA-term	TAGRISSO ^a		TAGRISSO med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi ^b	
	CIOMS-beskrivning/ total frekvens (alla CTCAE-grader) ^c	Frekvens för CTCAE-grad 3 eller högre ^c	CIOMS-beskrivning/ total frekvens (alla CTCAE-grader) ^c	Frekvens för CTCAE- grad 3 eller högre ^c
Hyperpigmentering av huden ^q	Mindre vanliga (0,9 %)	0 %	Vanliga (2,5 %)	0 %
Erythema multiforme ^r	Mindre vanliga (0,3 %)	0 %	Vanliga (1,4 %)	0,7 %
Kutan vaskulit ^s	Mindre vanliga (0,2 %)		0 %	0 %
Stevens–Johnsons syndrom ^t	Sällsynta (0,02 %)		0 %	0 %
Toxisk epidermal nekrolys ^d	Ingen känd frekvens		0 %	0 %
Undersökningar och provtagningar				
Sänkning av vänsterkammarens ejektionsfraktion ^{u,v}	Vanliga (4,1 %)		Vanliga (8,0 %)	
Ökat kreatinkinas i blodet	Vanliga (2 %)	0,4 %	Vanliga (3,3 %)	1,1 %
Förlängt QTc- intervall ^w	Vanliga (1,1 %)		Vanliga (1,8 %)	
Undersökningar och provtagningar (fynd baserade på testresultat presenterade som CTCAE- gradskiftningar)				
Minskat antal leukocyter ^u	Mycket vanliga (65 %)	1,9 %	Mycket vanliga (88 %)	20 %
Minskat antal lymfocyter ^u	Mycket vanliga (64 %)	8 %	Mycket vanliga (78 %)	16 %
Minskat antal trombocyter ^u	Mycket vanliga (53 %)	1,3 %	Mycket vanliga (85 %)	16 %
Minskat antal neutrofiler ^u	Mycket vanliga (36 %)	4,0 %	Mycket vanliga (85 %)	36 %
Ökat blodkreatinin	Vanliga (5,6 %)	0,05 %	Mycket vanliga (22 %)	0,4 %
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Myosit	Mindre vanliga (0,2 %)	0 %	0 %	0 %

^a Data är poolade från ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2- (monoterapiarm), LAURA- och AURA-studier (AURA3, AURAex, AURA2 och AURA1). Endast biverkningar hos patienter som erhållit minst en dos av TAGRISSO som randomiserad behandling inkluderas.

^b Data kommer från kombinationsarmen i FLAURA2-studien. Endast biverkningar hos patienter som erhållit minst en dos av studiebehandlingen (TAGRISSO, pemetrexed, cisplatin eller karboplatin) som randomiserad behandling inkluderas. Mediantiden för studiebehandlingen var 22,3 månader för patienterna i armen som fick TAGRISSO med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi.

^c National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE), version 5.0.

^d Rapporterats under användning efter godkännande.

^e Innefattar: korneal epiteldefekt, korneal erosion, hornhinneinflammation (keratit), punktat hornhinneinflammation (keratit).

^f Två CTCAE-fall av grad 5 (dödlig) rapporterades.

^g Innefattar: interstitiell lungsjukdom (1,8 %), pneumonit (2,2 %), lungfibros (0,2 %), organiserande pneumoni (0,1 %).

^h Åtta CTCAE-fall av grad 5 (dödlig) rapporterades.

ⁱ Innefattar: interstitiell lungsjukdom (1,8 %), pneumonit (1,1 %), organiserande pneumoni (0,4 %).

^j Ett CTCAE-fall av grad 5 (dödlig) rapporterades.

^k Innefattar: strålfibros i lunga (0,05 %).

^l Innefattar: munsår, stomatit.

^m Innefattar: akne, dermatit, akneliknande dermatit, läkemedelsutslag, erytem, follikulit, pustel, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, pustulösa utslag, utslag med klåda, vesikulära utslag och huderosion.

ⁿ Innefattar: nagelbäddsjukdom, nagelbäddsinfektion, nagelbäddsinflammation, nagelmissfärgning, nagelsjukdom, nageldystrofi, nagelinfektion, nagelpigmentering, nagelränder, nageltoxicitet, onykali, onykolas, onykolyt, nagelavlossning, onykomalaci och paronyki.

^o Innefattar: torr hud, eksem, hudsprickor, xeroderma och xeros.

^p Innefattar: pruritus i ögonlocket och pruritus.

^q Fall av erythema dyschroicum perstans har rapporterats efter marknadsföring.

^r Erythema multiforme rapporterades hos sex av de 1 956 patienterna i ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2- (monoterapiarm), LAURA- och AURA-studierna. Erythema multiforme har även rapporterats efter godkännande, bl a 7 fall i en övervakningsstudie utförd efter godkännande (N=3 578).

^s Uppskattad frekvens. Den övre gränsen för 95 % KI för punktuppskattningen är 3/1 956 (0,4 %).

^t En händelse rapporterades i en studie efter godkännande, och frekvensen har beräknats från ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2- (monoterapiarm), LAURA- och AURA-studierna och studien efter godkännande (N=5 534).

^u Representerar förekomsten baserat på laboratoriefynd, inte på rapporterade biverkningar.

^v Representerar sänkningar större än eller lika med 10 procentenheter och en sänkning till mindre än 50 %.

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

I ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2- (monoterapiarm), AURA- och LAURA-studierna rapporterades ILD eller ILD-liknande biverkningar hos 4,3 % av de 1 956 patienterna. Åtta fall med dödlig utgång rapporterades. Inga fall med dödlig utgång rapporterades i gruppen med adjuvant behandling. Förekomsten av ILD var 10,4 % hos patienter av japansk etnicitet, 2,8 % hos patienter av icke-japansk asiatisk etnicitet och 3,2 % hos icke-asiatiska patienter. Mediantiden från första dos till debut av ILD eller ILD-liknande biverkningar var 85 dagar (se avsnitt 4.4).

ILD eller ILD-liknande biverkningar rapporterades hos 7,7 % och var dödliga hos 0,7 % (n=1) av de 143 patienter som fick TAGRISSO efter definitiv platinabaserad radiokemoterapi i LAURA. Förekomsten av ILD var 6,6 % hos patienter av icke-japansk asiatisk etnicitet och 17,2 % hos icke-asiatiska patienter. Inga patienter av japansk etnicitet drabbades av ILD. Mediantiden från första dos till debut av ILD eller ILD-liknande biverkningar var 1,9 månader. Mediantiden från sista dosen av strålbehandling till debut av ILD eller ILD-liknande biverkningar var 3,0 månader.

ILD eller ILD-liknande biverkningar rapporterades hos 3,3 % och var dödliga hos 0,4 % (n=1) av de 276 patienter som fick TAGRISSO i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi i FLAURA2. Förekomsten av ILD var 14,9 % hos patienter av japansk etnicitet och 1,7 % hos icke-asiatiska patienter. Inga patienter av icke-japansk asiatisk etnicitet drabbades av ILD i kombinationsarmen i FLAURA2. Mediantiden från första dos till debut av ILD eller ILD-liknande biverkningar var 161 dagar.

Strålningspneumonit

I LAURA-studien, efter definitiv platinabaserad radiokemoterapi, rapporterades strålningspneumonit hos 48 % av de 143 patienter som fick TAGRISSO och 38 % av de 73 patienter som fick placebo. Tre (2,1 %) patienter hade biverkningar av grad 3, alla i TAGRISSO-armen, och inga biverkningar av grad 4 eller grad 5 rapporterades i någondra av armarna. Mediantiden från första dos till debut av strålningspneumonit var 1,7 månader hos patienter som fick TAGRISSO och 1,8 månader hos patienter som fick placebo. Mediantiden från sista dosen av strålbehandling till debut av strålningspneumonit var 2,5 månader hos patienter som fick TAGRISSO och 2,6 månader hos patienter som fick placebo.

Förlängning av QTc-intervall

Av de 1 956 patienterna i ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2-, LAURA- och AURA-studierna som behandlades med TAGRISSO som monoterapi (80 mg) fastställdes att 1,1 % av patienterna (n=21) hade ett QTc som var större än 500 ms, och 4 % av patienterna (n=79) hade en ökning från utgångsvärdet av QTc som var större än 60 ms. En farmakokinetisk/farmakodynamisk analys med TAGRISSO förutspådde en koncentrationsberoende ökning av förlängning av QTc-intervall. Inga QTc-relaterade arytmier observerades i ADAURA-, LAURA-, FLAURA-, FLAURA2- eller AURA-studierna (se avsnitt 4.4 och 5.1). Hos patienter som fick TAGRISSO i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi var andelen patienter som uppvisade en förlängning av QTc-intervall på mer än 500 ms med en ökning på mer än 60 ms från baslinjen låg och likartad med andelen hos patienter som fick monoterapi (1,8 % kontra 1,5 %).

Gastrointestinala effekter

I ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2-, LAURA- och AURA-studierna (TAGRISSO som monoterapi; N=1 956) rapporterades diarré hos 46 % av alla patienter av vilka 36 % var Grad 1-händelser, 8,1 % Grad 2 och 1,5 % Grad 3; inga Grad 4 eller 5-händelser har rapporterats. Dosreducering krävdes för 0,6 % av patienterna och avbruten dosering för 1,9 % av patienterna. Fyra händelser (0,2 %) ledde till utsättning av läkemedlet. I ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (monoterapiarm) och AURA3 var mediantiden till gastrointestinala effekter 22 dagar, 19 dagar, 22 dagar respektive 22 dagar och mediandurationen av Grad 2-händelser var 11 dagar, 19 dagar, 17 dagar respektive 6 dagar. Hos patienter som fick TAGRISSO i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi rapporterades diarré hos 43 % av patienterna jämfört med 41 % av patienterna som fick monoterapi. De flesta av dessa diarréhändelser var av grad 1 och grad 2.

Hematologiska händelser

Tidiga minskningar av medianantalet leukocyter, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter vid laboratorieanalys har observerats hos patienter som behandlas med TAGRISSO. Antalet stabiliserades med tiden och kvarstod sedan på en nivå som översteg det nedre normalvärdet. Biverkningar i form av leukopeni, lymfopeni, neutropeni och trombocytopeni har rapporterats. De flesta av dessa var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad och föranledde inte dosuppehåll. Sällsynta fall av aplastisk anemi, inklusive dödsfall, har rapporterats i samband med behandling med TAGRISSO. TAGRISSO ska sättas ut hos patienter med bekräftad aplastisk anemi (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre

I ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA- och AURA3 (TAGRISSO som monoterapi; N=1 956) var 43 % av patienterna 65 år eller äldre, och 11 % var 75 år eller äldre. Jämfört med yngre patienter (< 65 år) hade fler patienter ≥ 65 år rapporterade biverkningar som ledde till dosmodifikationer av TAGRISSO (dosuppehåll eller dosminskningar) (18 % kontra 13 %). Typen av rapporterade biverkningar var liknande oavsett ålder. Äldre patienter rapporterade fler biverkningar av grad 3 eller högre jämfört med yngre patienter (14 % kontra 9 %). Inga övergripande skillnader i klinisk effekt observerades mellan äldre och yngre patienter. Ett överensstämmande mönster med avseende på säkerhets- och effektresultat observerades i analysen av AURA Fas 2-studierna. Av de 276 patienter som behandlades med TAGRISSO i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi var 104 patienter ≥ 65 år och 23 patienter ≥ 75 år. Äldre patienter (≥ 65 år) rapporterade liknande andel biverkningar av grad 3 eller högre jämfört med < 65 år gamla patienter (36 % kontra 36 %). Dosändring på grund av biverkningar rapporterades hos en högre andel patienter ≥ 65 år jämfört med < 65 år (34 % kontra 20 %).

Låg kroppsvikt

Patienter med låg kroppsvikt (< 50 kg) som fick TAGRISSO som monoterapi (80 mg; N=1 956) rapporterade en högre frekvens biverkningar av grad 3 eller högre (20 % mot 10 %) och QTc-förlängning (12 % mot 6 %) än patienter med högre kroppsvikt (≥ 50 kg). Patienter med låg kroppsvikt (< 50 kg) som fick TAGRISSO i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi rapporterade liknande frekvenser av biverkningar av grad ≥ 3 (32 % mot 37 %) jämfört med patienter med högre kroppsvikt (≥ 50 kg). Däremot rapporterades torr hud (34 % mot 22 %) och stomatit (40 % mot 30 %) i högre frekvens hos patienter med låg kroppsvikt (< 50 kg) jämfört med patienter med högre kroppsvikt (≥ 50 kg).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01EB04.

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

In vitro-studier har det påvisats att osimertinib har hög potens och hämmande aktivitet mot EGFR över ett intervall av alla kliniskt relevanta EGFR-sensibiliserande muterade cellinjer och T790M-muterade cellinjer för NSCLC (IC₅₀ från 6 nM till 54 nM mot phospho-EGFR). Detta leder till hämrad celltillväxt, samtidigt som osimertinib visar signifikant mindre aktivitet mot EGFR i cellinjer av vildtyp (IC₅₀ från 480 nM till 1,8 µM mot phospho-EGFR). *In vivo* oral administration av osimertinib ledde till tumörkrämpning i både EGFRm och T790M NSCLC xenograft och transgena lungtumörmodeller i möss.

Hjärtelektrofysiologi

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

Klinisk effekt och säkerhet

Adjuvant behandling av EGFR-mutationspositiv NSCLC, med eller utan tidigare adjuvant kemoterapi - ADAURA

Effekten och säkerheten för TAGRISSO vid adjuvant behandling av patienter med EGFR-mutationspositiv (Ex19del eller L858R) NSCLC, som hade genomgått fullständig tumörresektion med eller utan tidigare adjuvant kemoterapi, påvisades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie (ADAURA).

Kvalificerade patienter med resektibara tumörer i stadium IB–IIIA (enligt American Joint Commission on Cancer [AJCC] 7:e upplagan) måste ha EGFR-mutationer (Ex19del eller L858R), identifierade med Cobas EGFR-mutationstest utfört prospektivt med hjälp av biopsi eller ett kirurgiskt prov i ett centrallaboratorium.

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen TAGRISSO (n=339, 80 mg peroralt en gång dagligen) eller placebo (n=343) efter återhämtning från kirurgi och om det gavs, standard adjuvant kemoterapi. Patienter som inte fick adjuvant kemoterapi randomiserades inom 10 veckor och patienter som fick adjuvant kemoterapi randomiserades inom 26 veckor efter kirurgi. Randomiseringen stratifierades efter EGFR-mutationstyp (Ex19del eller L858R), etnicitet (asiatisk eller icke-asiatisk) och stadium baserat på patologisk tumör-nod-metastasering (pTNM) (IB eller II eller IIIA) enligt AJCC 7:e upplagan. Behandlingen gavs fram till återfall av sjukdomen, oacceptabel toxicitet eller i 3 år.

Det huvudsakliga effektmåttet var sjukdomsfri överlevnad (DFS) enligt prövarens bedömning i stadium II-IIIa-populationen. DFS enligt prövarens bedömning i stadium IB-IIIa-populationen (totala studiepopulationen) var ytterligare ett effektmått. Övriga effektmått inkluderade DFS-frekvens, total överlevnad (OS), OS-frekvens samt tid till försämring av hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) SF-36.

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen för den totala studiepopulationen var som följer: medianålder 63 år (intervall 30-86 år), ≥ 75 år (11 %), kvinnor (70 %), asiater (64 %), aldrig rökt (72 %), WHO (Världshälsoorganisationen) -funktionsstatus 0 (64 %) eller 1 (36 %), stadium IB (31 %), stadium II (34 %) och IIIA (35 %). Med avseende på EGFR-mutationsstatus var 55 % exon 19-deletioner och 45 % var exon 21 L858R substitutionsmutationer; 9 patienter (1 %) hade även en samtidig de novo T790M-mutation. Majoriteten (60 %) av patienterna fick adjuvant kemoterapi före randomisering (26 % IB; 71 % IIA; 73 % IIB; 80 % IIIA). Vid tiden för DFS-analys fick 205 (61 %) patienter fortfarande aktiv behandling; av de 73 (11 %) patienter som fick möjlighet att fullfölja den 3-åriga behandlingsperioden fanns 40 (12 %) i osimertinibarmen och 33 (10 %) i placeboarmen.

Det var 37 patienter som behandlades med TAGRISSO som fick återfall av sjukdomen. De vanligast rapporterade lokaliseringarna för återfall var: lungor (19 patienter), lymfknotor (10 patienter) och centrala nervsystemet (CNS) (5 patienter). Det var 157 patienter som behandlades med placebo som fick återfall av sjukdomen. De vanligast rapporterade lokaliseringarna för återfall var: lungor (61 patienter), lymfknotor (48 patienter) och CNS (34 patienter).

ADAURA uppvisade en statistiskt signifikant minskning av risken för återfall av sjukdomen eller död hos patienter som behandlades med TAGRISSO jämfört med patienter som behandlades med placebo i stadium II-IIIa-populationen. Liknande resultat observerades i stadium IB-IIIa-populationen.

Effektresultat enligt prövarens bedömning från ADAURA är sammanfattade i tabell 3.

Tabell 3. Effektresultat i ADAURA enligt prövarens bedömning

	Stadium II-IIIa-population		Stadium IB-IIIa-population	
Effektparameter	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
Sjukdomsfri överlevnad				
Antal händelser (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Återfall av sjukdomen (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Dödsfall (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)

	Stadium II-IIIa-population		Stadium IB-IIIa-population	
Effektparameter	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
Median-DFS, månader (95 % KI)	NC (38,8, NC)	19,6 (16,6, 24,5)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0, 35,0)
HR (99,06 % KI); p-värde	0,17 (0,11, 0,26); <0,0001 ^a		0,20 (0,14, 0,30); <0,0001 ^b	
DFS-frekvens vid 12 månader (%) (95 % KI)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
DFS-frekvens vid 24 månader (%) (95 % KI)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
DFS-frekvens vid 36 månader (%) (95 % KI) ^{c, d}	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

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

DFS-resultat baserade på provarens bedömning.

En HR < 1 är till fördel för TAGRISSO.

Medianuppföljningstiden för DFS var 22,1 månader för patienter som fick TAGRISSO, 14,9 månader för patienter som fick placebo (stadium II-IIIa-population) och 16,6 månader för patienter som fick placebo (stadium IB-IIIa-population).

DFS-resultaten är från den primära analysen (17 januari 2020).

^a Justerat för en interimanalys (33 % mognad) ett p-värde på < 0,0094 krävdes för statistisk signifikans.

^b Justerat för en interimanalys (29 % mognad) ett p-värde på < 0,0088 krävdes för statistisk signifikans.

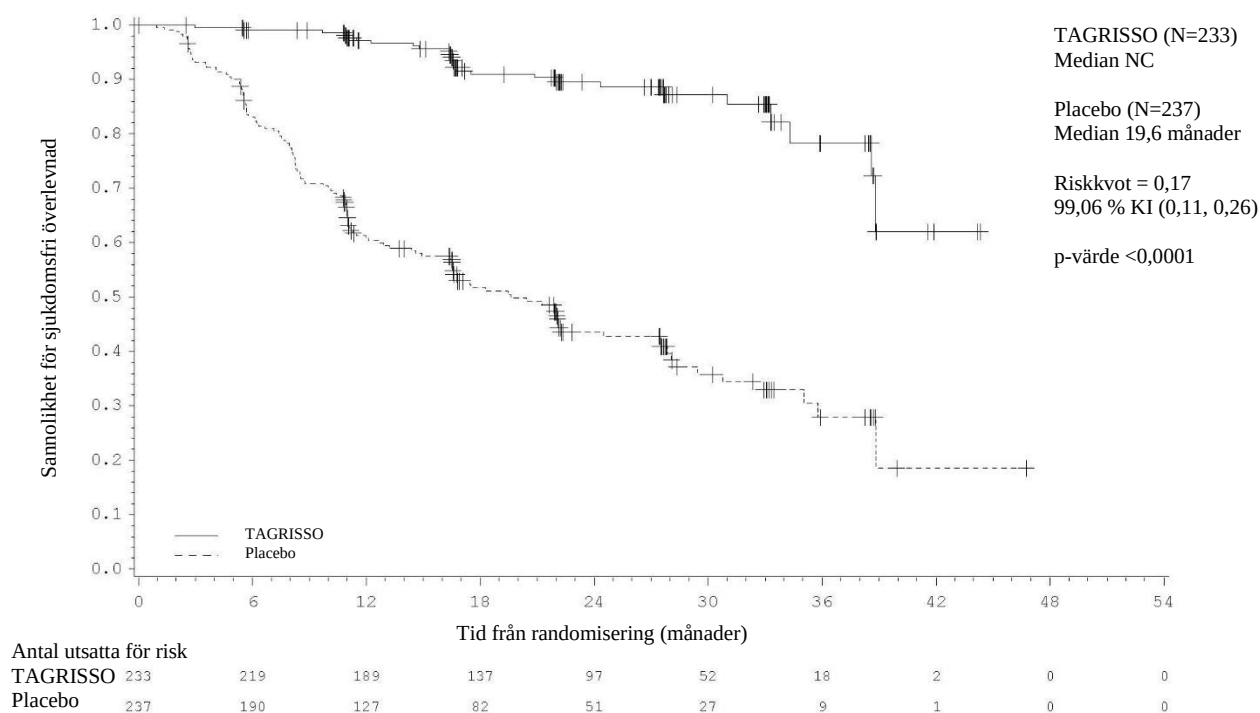
^c Antalet riskpatienter vid 36 månader var 18 patienter i TAGRISSO-armen och 9 patienter i placeboarmen (stadium II-IIIa-population).

^d Antalet riskpatienter vid 36 månader var 27 patienter i TAGRISSO-armen och 20 patienter i placeboarmen (stadium IB-IIIa-population).

Den slutliga analysen av total överlevnad (OS) (tid för datainsamling [DCO]: 27 januari 2023) visade en statistiskt signifikant förbättring i OS hos patienter som behandlats med TAGRISSO jämfört med placebo i både stadium II-IIIa-populationen (100 OS-händelser [21 % maturitet]; HR = 0,49; 95,03 % KI: 0,33, 0,73; p-värde = 0,0004) och den totala populationen (IB-IIIa; 124 OS-händelser [18 % maturitet]; HR = 0,49; 95,03 % KI: 0,34, 0,70; p-värde < 0,0001). I båda populationerna uppnåddes median OS inte i någon av behandlingsgrupperna och 95 % KI kunde inte beräknas.

Medianuppföljningstiden för OS hos alla patienter var 59,9 månader (stadium II-IIIa-populationen) och 60,4 månader (stadium IB-IIIa-populationen) i TAGRISSO-armen och 56,2 månader (stadium II-IIIa-populationen) och 59,4 månader (stadium IB-IIIa-populationen) i placeboarmen.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för sjukdomsfri överlevnad hos stadium II-IIIa-patienter enligt prövarens bedömning

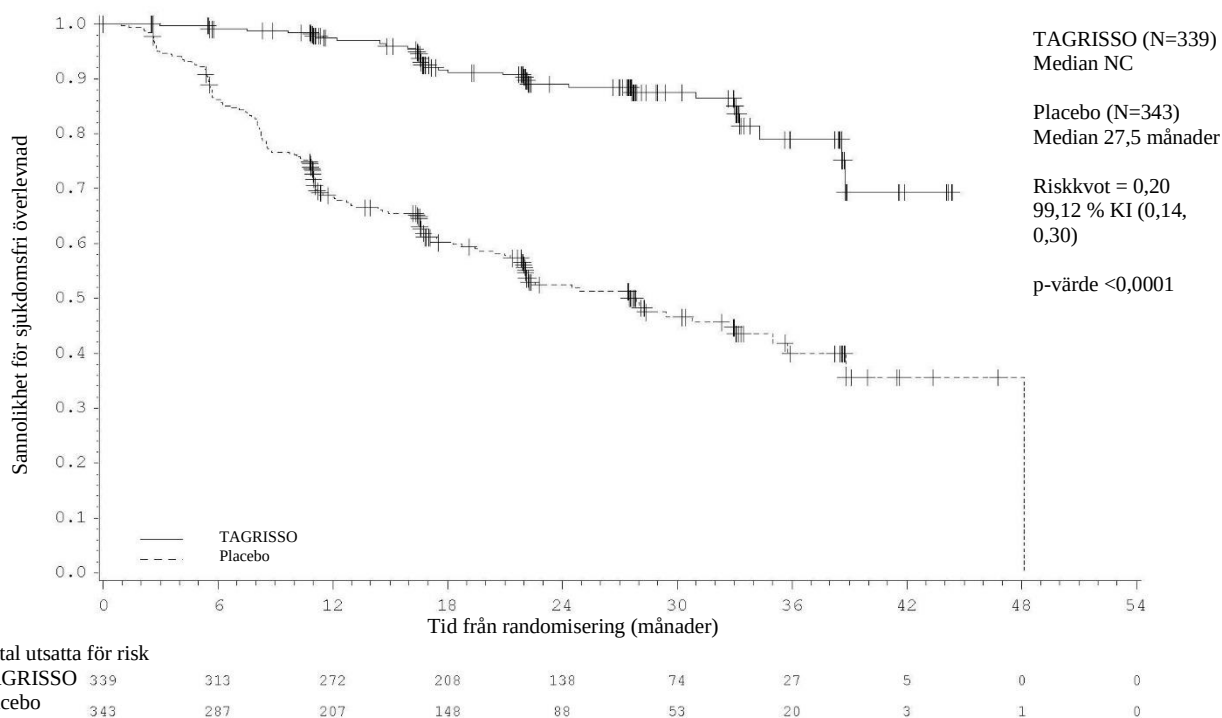


+ Censurerade patienter

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

NC = ej möjligt att beräkna

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva för sjukdomsfri överlevnad hos stadium IB-IIIa-patienter (totala populationen) enligt prövarens bedömning



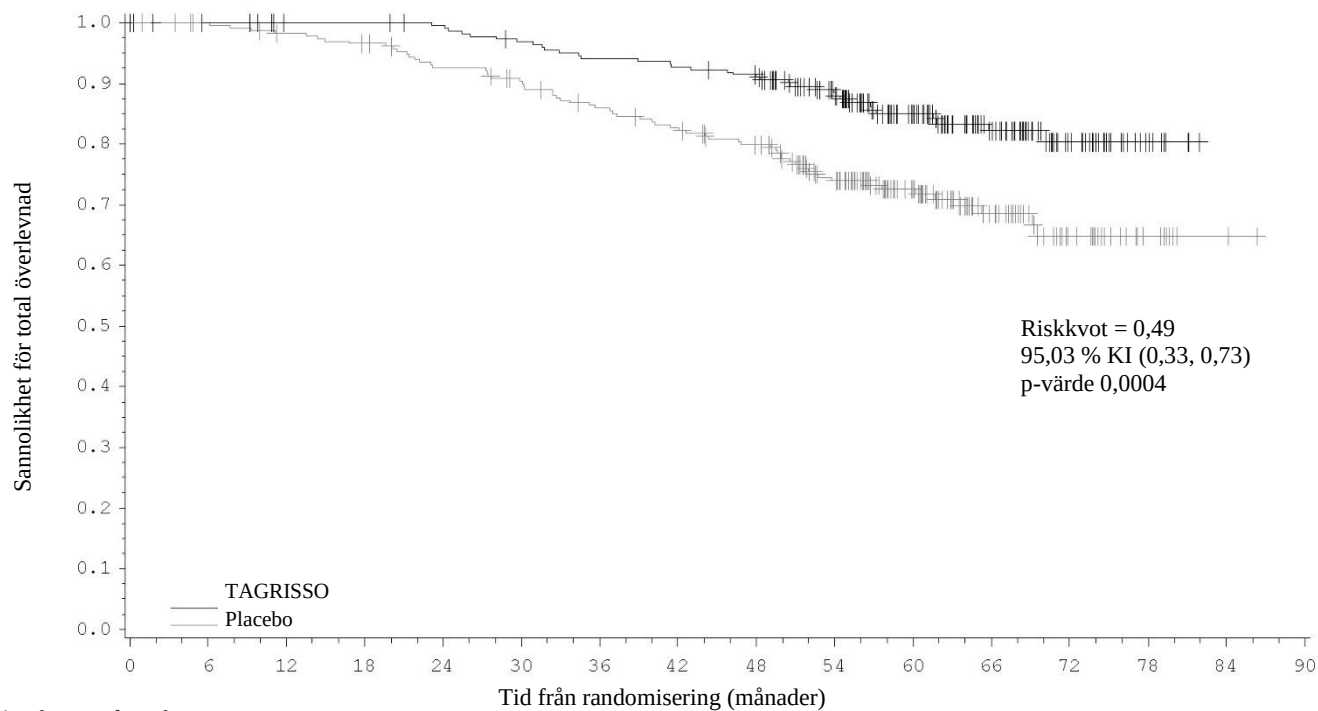
+ Censurerade patienter

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

NC = ej möjligt att beräkna

DFS-fördelen med TAGRISSO jämfört med placebo sågs i alla fördefinierade subgrupper som analyserades, såsom etnicitet, ålder, kön och EGFR-mutation (Ex19Del eller L858R).

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad hos stadium II–IIIA-patienter



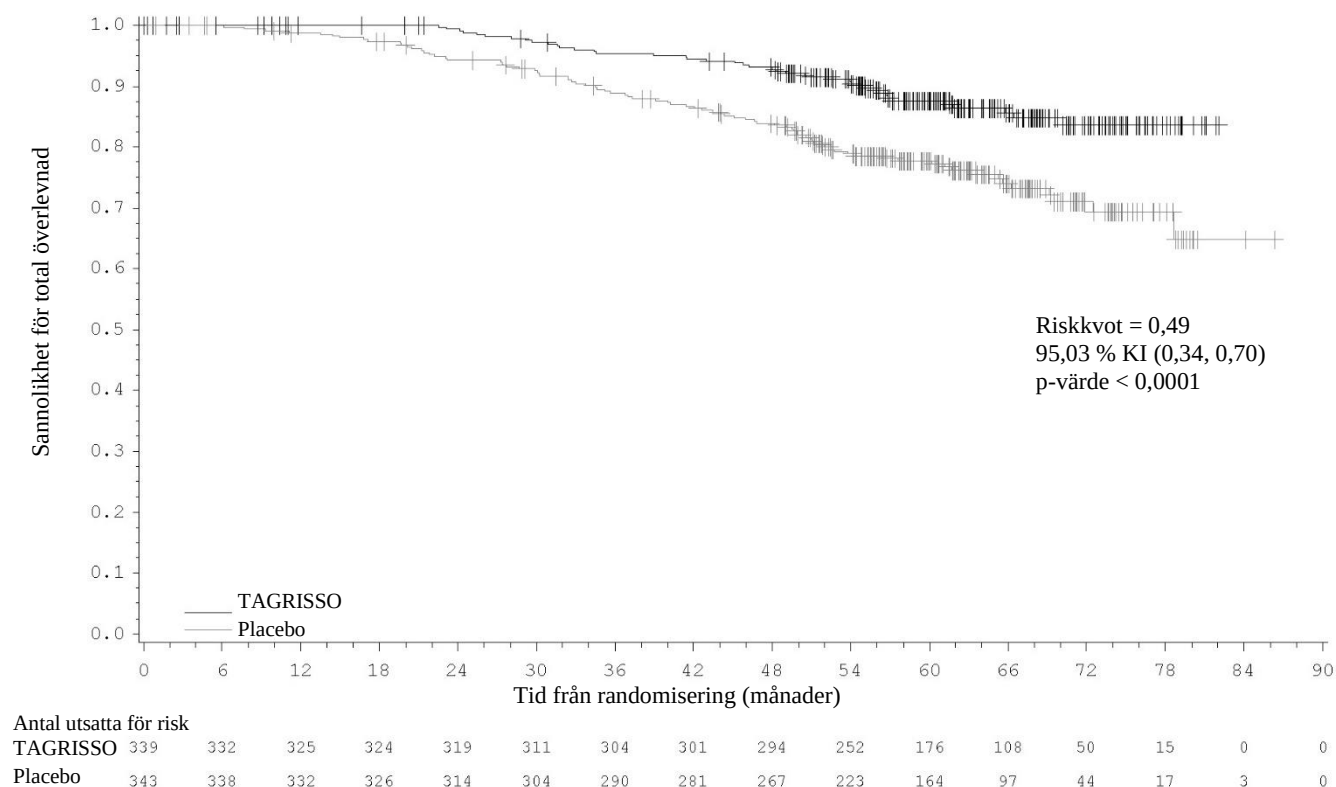
Antal utsatta för risk

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

+ Censurerade patienter.

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad hos stadium IB–IIIA-patienter (total population)



+ Censurerade patienter.

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

En explorativ analys av DFS avseende CNS (tid till CNS-recidiv eller död) för patienter behandlade med TAGRISSO jämfört med patienter behandlade med placebo visade en HR på 0,18 (95 % KI: 0,10, 0,33; $p < 0,0001$) för den totala populationen (stadium IB–IIIA).

Patientrapporterade utfall

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQL) i ADAURA utvärderades med hjälp av Short Form (36) Health Survey version 2 (SF-36v2)-frågeformuläret. SF-36v2 administrerades vid 12 veckor, 24 veckor och sedan var 24:e vecka i förhållande till randomisering, fram till avslutad eller avbruten behandling. HRQL var totalt sett bibehållen i båda armarna upp till 30 månader, med minst 70 % av patienterna i stadium II–IIIA-populationen som inte upplevde någon kliniskt betydelsefull försämring av den fysiska komponenten av SF-36 eller död (70 % jämfört med 76 % för TAGRISSO respektive placebo), eller i den mentala komponenten av SF-36 eller död (70 % jämfört med 71 % för TAGRISSO respektive placebo).

Lokalt avancerad, icke-resektabel EGFR-mutationspositiv NSCLC – LAURA

Effekten och säkerheten för TAGRISSO vid behandling av patienter med EGFR-mutationspositiv lokalt avancerad, icke-resektabel NSCLC, vars sjukdom inte hade progredierat under eller efter definitiv platinabaserad radiokemoterapi, utvärderades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie (LAURA). Patienterna skulle få samtidig radiokemoterapi (CCRT) eller sekventiell radiokemoterapi (SCRT), där minst 2 cykler eller 5 veckodoser av platinabaserad kemoterapi och en total strålningsdos på 60 Gy $\pm$ 10 % (54 Gy till 66 Gy) skulle slutföras $\leq$ 6 veckor före randomisering. Patienternas tumörvävnadsprover måste ha en EGFR exon 19-deletion eller exon 21 L858R-mutation, som identifierats genom central eller lokal testning med ett certifierat/godkänt test.

Patienterna randomiserades (2:1) till att få antingen TAGRISSO 80 mg peroralt en gång dagligen (n=143) eller placebo (n=73). Randomiseringen stratifierades enligt tidigare radiokemoterapi-strategi (CCRT vs. SCRT), tumörstadium före radiokemoterapi (IIIA vs. IIIB/IIIC) och enligt Kinakohorten. Patienterna fortsatte studiebehandlingen tills de utvecklade intolerans mot behandlingen eller tills bekräftad sjukdomsprogression. Övergång från placebo till TAGRISSO var tillåten vid progressiv sjukdom.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) som bedömdes av en blindad oberoende central granskning (BICR). Ytterligare effektmått inkluderade OS och CNS-PFS som bedömdes av en neuroradiolog-BICR.

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen för den totala studiepopulationen var: medianålder 63 år (intervall 36–84 år), ≥ 75 år (13 %), kvinnor (61 %), asiater (82 %), vita (14 %), aldrig rökt (70 %). WHO-funktionsstatus vid baslinjen var 0 (51 %) eller 1 (49 %); 35 % av patienterna hade NSCLC i stadium IIIA, 49 % av patienterna hade NSCLC i stadium IIIB och 16 % av patienterna hade NSCLC i stadium IIIC. Med avseende på EGFR-mutationsstatus var 54 % exon 19-deletioner och 45 % var exon 21 L858R-mutationer. Före randomiseringen fick 89 % av patienterna CCRT och 11 % av patienterna fick SCRT. Alla patienter fick platinabaserad kemoterapi (55 % karboplatinbaserad kemoterapi och 44 % cisplatinbaserad kemoterapi). Medianen för total stråldos var 60 Gy för patienter i båda armarna.

Behandling med TAGRISSO efter platinabaserad radiokemoterapi resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av PFS jämfört med placebo (56 % mognad; HR=0,16; 95 % KI: 0,10, 0,24; $P < 0,001$, median 39,1 månader respektive 5,6 månader).

Enligt protokollet genomgick alla patienter magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan vid baslinjen och alla utom en patient genomgick schemalagda MRT-undersökningar av hjärnan under behandlingen. En lägre andel av patienterna hade nya CNS-lesioner vid neuroradiologisk granskning i TAGRISSO-armen jämfört med placeboarmen (17/143 [12 %] vs. 26/73 [36 %]). Vid tidpunkten för interimanalysen av OS (DCO: 05 januari 2024) hade statistisk signifikans inte uppnåtts. Femtio av 62 patienter (80,6 %) i placeboarmen behandlades med TAGRISSO efter BICR-bekräftad sjukdomsprogression.

Effektresultat från LAURA sammanfattas i tabell 4 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 5.

Tabell 4. Effektresultat i LAURA

Effektparameter	TAGRISSO (N = 143)	Placebo (N = 73)
Progressionsfri överlevnad ^a		
Antal (%) händelser	57 (40)	63 (86)
Median PFS, månader (95 % KI)	39,1 (31,5, NC)	5,6 (3,7, 7,4)
HR (95 % KI); p-värde	0,16 (0,10, 0,24); p < 0,001	
Total överlevnad		
Antal (%) dödsfall	28 (20)	15 (21)
Median OS, månader (95 % KI)	54,0 (46,5, NC)	NC (42,1, NC)

Effektparameter	TAGRISSO (N = 143)	Placebo (N = 73)
HR (95 % KI); p-värde	0,81 (0,42, 1,56); p = 0,530 ^a	

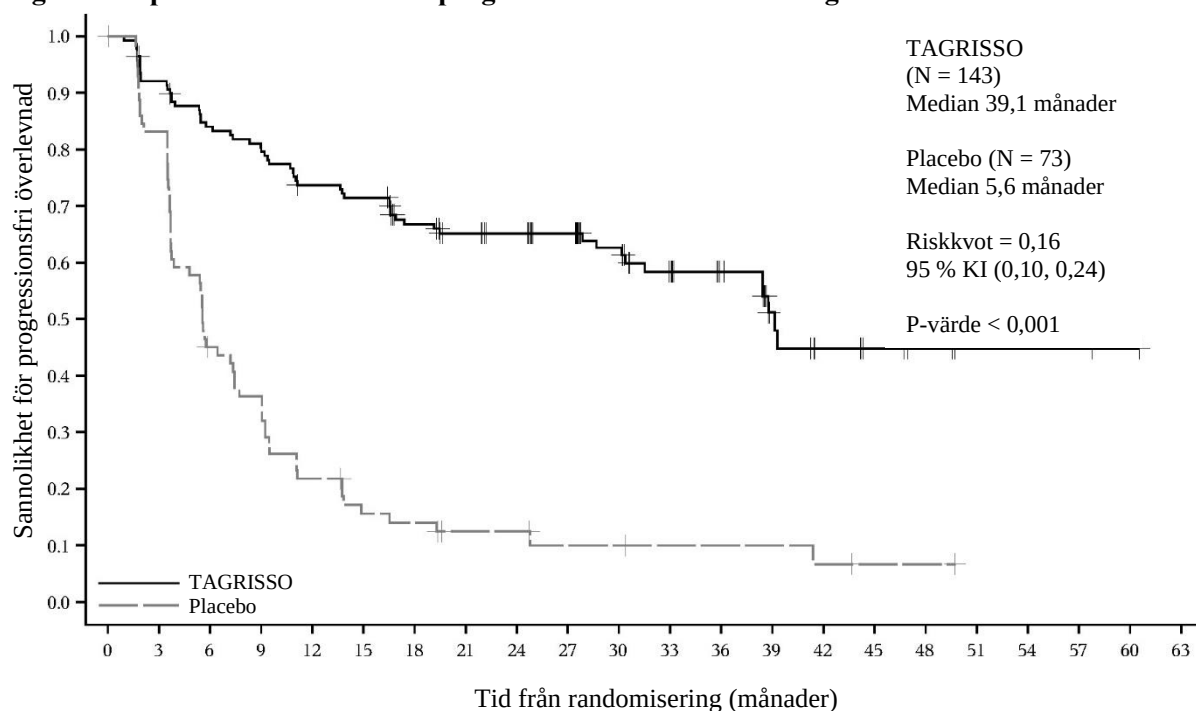
HR = riskkvot (Hazard Ratio); KI = konfidensintervall; NC = ej möjligt att beräkna (Non-calculable)

PFS-resultat enligt BICR-bedömning.

Medianuppföljningstiden för PFS hos alla patienter var 22,0 månader för patienter som fick TAGRISSO och 5,6 månader för patienter som fick placebo.

^a Justerat för en interimanalys (20 % mognad), ett p-värde på < 0,000036 krävdes för statistisk signifikans.

Figur 5. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad enligt BICR i LAURA



Antal utsatta för risk

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

+ Censurerade patienter.

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

Tidigare obehandlad EGFR-mutationspositiv lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC

FLAURA-monoterapi

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

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

tumörproverna var positiva för T790M-mutation. Primärt effektmått var PFS enligt prövarens bedömning.

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

TAGRISO gav en kliniskt betydelsefull och statistiskt signifikant förbättring av PFS i jämförelse med EGFR TKI-komparator (medianvärde 18,9 månader respektive 10,2 månader, HR=0,46, 95 % KI: 0,37; 0,57; $P < 0,0001$). Effektnesultat från FLAURA enligt prövarens bedömning sammanfattas i tabell 5 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 6. Den slutliga analysen av OS (58 % mognad) visade en statistiskt signifikant förbättring med en HR på 0,799 (95,05 % KI: 0,641; 0,997) och en kliniskt betydelsefull förlängning av median överlevnadstid hos patienter randomiserade till TAGRISO jämfört med EGFR TKI-komparatorn (tabell 5 och figur 7). En större andel av patienterna som fick TAGRISO levde efter 12, 18, 24 och 36 månader (89 %, 81 %, 74 % respektive 54 %) jämfört med patienterna som fick EGFR TKI-komparatorn (83 %, 71 %, 59 % respektive 44 %). Analys av effektmått efter progression visade att nyttan vad gällde PFS kvarstod i efterföljande behandlingslinjer.

Tabell 5. Effektnesultat i FLAURA enligt prövarens bedömning

Effektparameter	TAGRISO (N=279)	EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib) (N=277)
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser (vid 62 % mognad)	136 (49)	206 (74)
Median-PFS, månader (95 % KI)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95 % KI); p-värde	0,46 (0,37; 0,57); P < 0,0001	
Total överlevnad		
Antal dödsfall, (vid 58 % mognad)	155 (56)	166 (60)
Median-OS, månader (95 % KI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
HR (95,05 % KI); p-värde	0,799 (0,641; 0,997); P=0,0462 ^a	
Objektiv responsfrekvens* ^b		
Antal responders (n), responsfrekvens (95 % KI)	223 80 % (75, 85)	210 76 % (70, 81)
Oddsquot (95 % KI); p-värde	1,3 (0,9; 1,9); P=0,2421	
Responsens varaktighet (DoR)*		
Median-DoR, månader (95 % KI)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
Andra PFS efter inledning av första efterföljande behandling (PFS2)		
Antal patienter med en andra progression (%)	73 (26)	106 (38)
Median PFS2, månader (95 % KI)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,0; NC)

Effektparameter	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI-komparator (gefitinib eller erlotinib) (N=277)
HR (95 % KI); p-värde	0,58 (0,44; 0,78); P=0,0004	
Tid från randomisering till första efterföljande behandling eller död (TFST)		
Antal patienter som fick en första efterföljande behandling eller avled (%)	115 (41)	175 (63)
Median-TFST, månader (95 % KI)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (95 % KI); p-värde	0,51 (0,40; 0,64); P<0,0001	
Tid från randomisering till andra efterföljande behandling eller död (TSST)		
Antal patienter som fick en andra efterföljande behandling eller avled (%)	75 (27)	110 (40)
Median-TSST, månader (95 % KI)	NC (NC; NC)	25,9 (20,0; NC)
HR (95 % KI); p-värde	0,60 (0,45; 0,80); P=0,0005	

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

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

*Baseras på obekräftad respons.

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

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

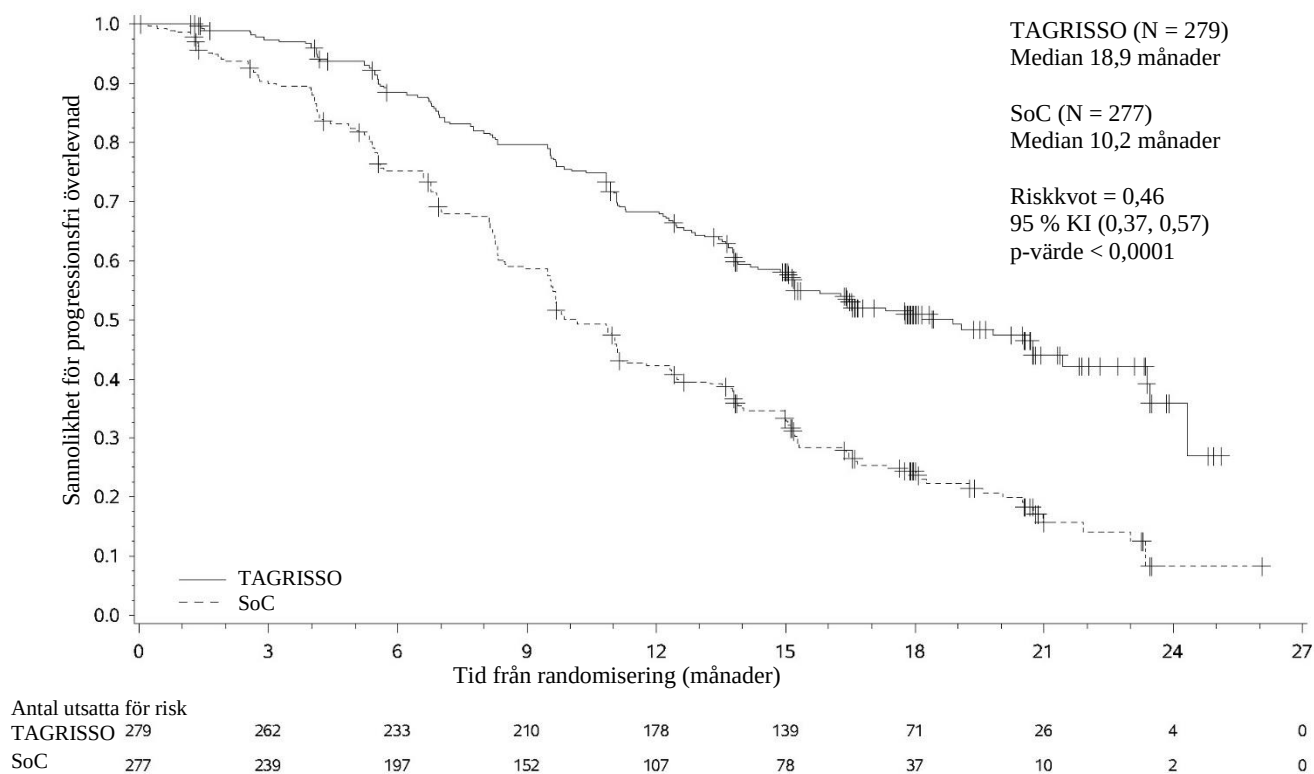
DCO för PFS, ORR, DoR, PFS2, TEST och TSST var 12 juni 2017. DCO för OS var 25 juni 2019.

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

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

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

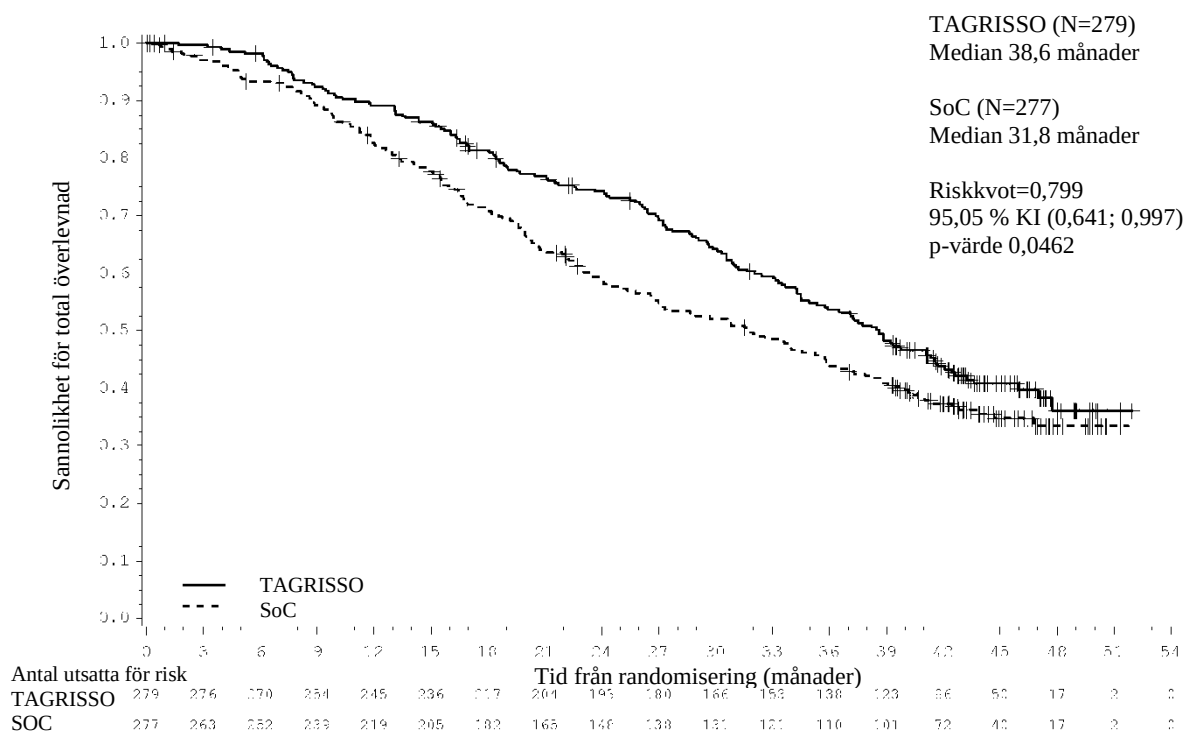
Figur 6. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning i FLAURA



+ Censurerade patienter.

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

Figur 7. Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad i FLAURA



+ Censurerade patienter.

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

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

Effektdata avseende CNS-metastaser i FLAURA-studien

Patienter med CNS-metastaser som inte krävde steroider och med stabilt neurologiskt status i minst två veckor efter avslutad definitiv behandling och steroider var kvalificerade att randomiseras till FLAURA-studien. Av 556 patienter hade 200 patienter tillgänglig hjärnröntgen från baslinjen. En blindad oberoende central granskning (BICR)-bedömning av dessa undersökningar resulterade i en subgrupp om 128/556 patienter (23 %) med CNS-metastaser och dessa data sammanfattas i tabell 6. CNS-effekt enligt RECIST v1.1 i FLAURA visade på en statistiskt signifikant förbättring av CNS-PFS (HR=0,48, 95 % KI: 0,26; 0,86; p=0,014).

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

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

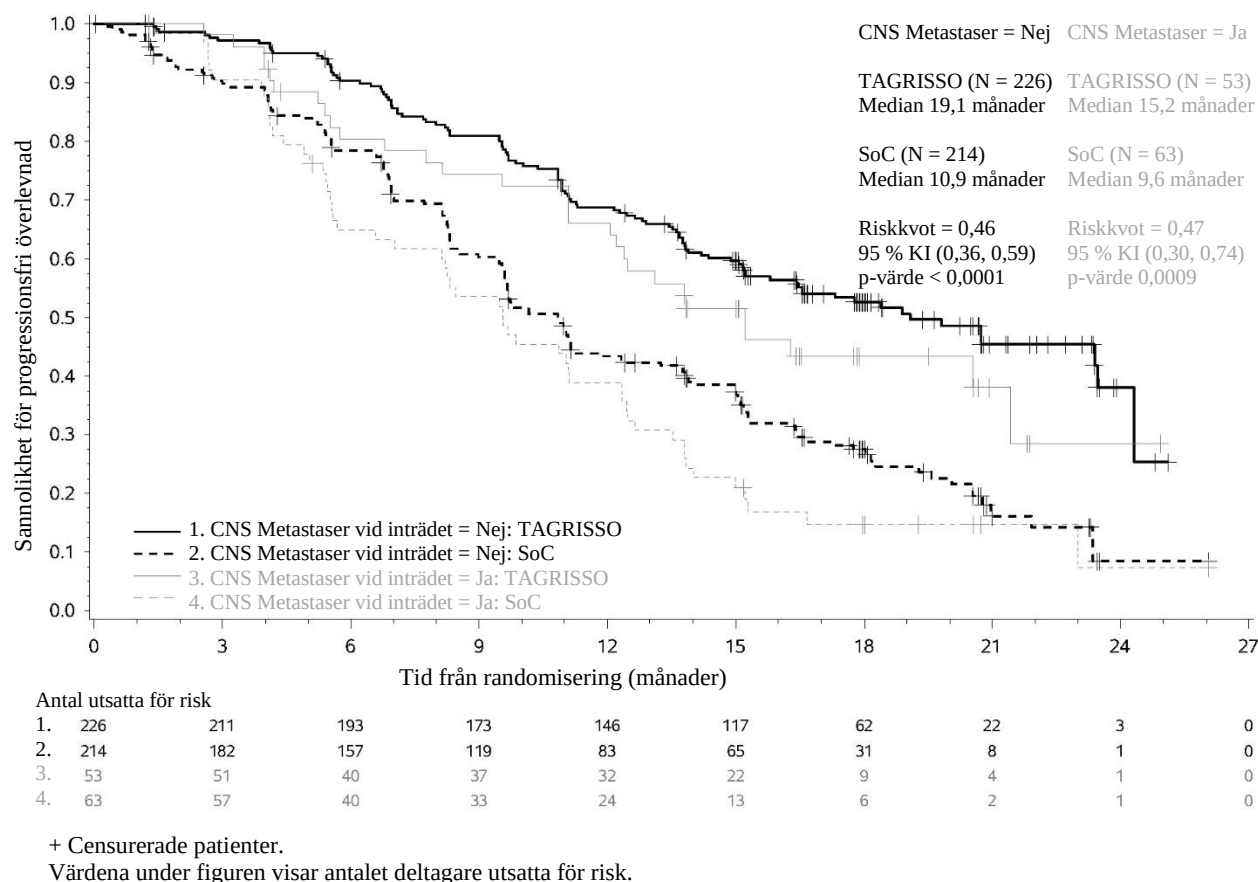
HR= riskkvot (Hazard Ratio); KI=konfidensintervall, NC=ej möjligt att beräkna

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

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

En förspecifierad PFS-subgruppsanalys baserad på CNS-metastasstatus (identifierat per; CNS-lesionsställe vid baslinjen, medicinsk anamnes, och/eller tidigare operation, och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser) vid studiestarten utfördes i FLAURA och visas i figur 8. Oavsett CNS-lesionsstatus vid studiestarten uppvisade patienterna i TAGRISSO-armen en bättre effekt än patienterna i EGFR TKI-komparatorarmen och antalet patienter med nya CNS-lesioner var färre i TAGRISSO-armen än i EGFR TKI-komparatorarmen (TAGRISSO, 11/279 [3,9 %] jämfört med EGFR TKI-komparator, 34/277 [12,3 %]). I subgruppen med patienter utan CNS-lesioner vid baslinjen var antalet nya CNS-lesioner färre i TAGRISSO-armen än i EGFR TKI-komparatorarmen (7/226 [3,1 %] respektive 15/214 [7,0 %]).

Figur 8. Total PFS enligt prövarens bedömning baserat på status av CNS-metastaser vid inträdet i studien, Kaplan-Meier-kurvor (fullständig analysuppsättning) i FLAURA



Patientrapporterade utfall

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

Analys av viktiga lungcancersymtom

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

Analys av förbättring av HRQL och fysisk funktionsförmåga

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

FLAURA2 – kombinationsterapi

Effekt och säkerhet för TAGRISSO i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande EGFR-mutationspositiv NSCLC, som inte tidigare erhållit systemisk behandling för avancerad sjukdom påvisades i en randomiserad, öppen studie med aktiv kontroll (FLAURA2). Patienternas tumörvävnadsprover måste ha en av de två vanliga EGFR-mutationerna som man vet har samband med EGFR TKI-sensitivitet (Ex19del eller L858R), identifierad genom lokal eller central testning.

Patienterna randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsarmar:

- TAGRISSO (80 mg) peroralt en gång dagligen med pemetrexed (500 mg/m²) och provarens val av cisplatin (75 mg/m²) eller karboplatin (AUC5) administrerat intravenöst på dag 1 i varje 21-dagarscykel under 4 cykler, följt av TAGRISSO (80 mg) peroralt en gång dagligen och pemetrexed (500 mg/m²) administrerat intravenöst var 3:e vecka (n=279)
- TAGRISSO (80 mg) peroralt en gång dagligen (n=278)

Randomiseringen stratifierades enligt etnicitet (kinesisk/asiatisk, icke-kinesisk/asiatisk eller icke-asiatisk), WHO-funktionsstatus (0 eller 1) och metod för vävnadsprovtagning (central eller lokal). Patienterna fick studieläkemedel tills de utvecklade intolerans mot behandlingen, eller tills provaren bedömde att patienten inte längre hade någon klinisk nytta.

Primära effektmåttet var PFS enligt provarens bedömning baserat på RECIST 1.1 och det viktigaste sekundära effektmåttet var OS.

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen för den totala studiepopulationen var: medianålder 61 år (intervall 26–85 år), ≥ 75 år (8 %), kvinnor (61 %), asiater (64 %), vita (28 %), aldrig rökt (66 %). WHO-funktionsstatus vid baslinjen var 0 (37 %) eller 1 (63 %); 98,7 % hade övervägande adenokarcinom-histologi. Hos patienter med metastaserad sjukdom hade 49 % skelettmetastaser, 53 % extra-torakala metastaser och 20 % levermetastaser. Fyrtioen procent (41 %) av patienterna hade CNS-metastaser (identifierade av provaren baserat på CNS-lesionsställe vid utgångsläget, medicinsk anamnes och/eller tidigare operation och/eller tidigare strålbehandling av CNS-metastaser). Med avseende på tumörens EGFR-mutationstyp vid randomiseringen var 60,5 % exon 19-deletioner och 38,2 % exon 21 L858R. Av patienterna hade 0,7 % tumörer med både exon 19-deletioner och exon 21 L858R.

TAGRISSO i kombination med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS jämfört med TAGRISSO som monoterapi. Förbättringen av PFS var konsekvent i alla subgrupper som analyserades. Den slutliga analysen av OS visade en statistiskt signifikant förbättring av OS för patienter som randomiserades till att få TAGRISSO plus pemetrexed och platinabaserad kemoterapi jämfört med TAGRISSO som monoterapi.

Effekresultaten enligt provarens bedömning från FLAURA2 sammanfattas i tabell 7. Kaplan Meier-kurvan för PFS visas i figur 9 och Kaplan Meier-kurvan för OS visas i figur 10.

Tabell 7. Effekresultat i FLAURA2 enligt provarens bedömning

Effektparameter	TAGRISSO med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi	TAGRISSO (N=278)
Progressionsfri överlevnad		
Antal (%) händelser	120 (43)	166 (60)

Effektparameter	TAGRISSO med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi	TAGRISSO (N=278)
Median-PFS, månader (95 % KI) ^a	25,5 (24,7, NC)	16,7 (14,1, 21,3)
HR (95 % KI); p-värde	0,62 (0,49, 0,79); P<0,0001	
Total överlevnad		
Antal (%) dödsfall	144 (52)	171 (62)
Median-OS, månader (95 % KI)	47,5 (41,0, NC)	37,6 (33,2, 43,2)
HR (95 % KI); p-värde	0,77 (0,61, 0,96); P=0,0202 ^b	

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

PFS baserat på RECIST prövarbedömning.

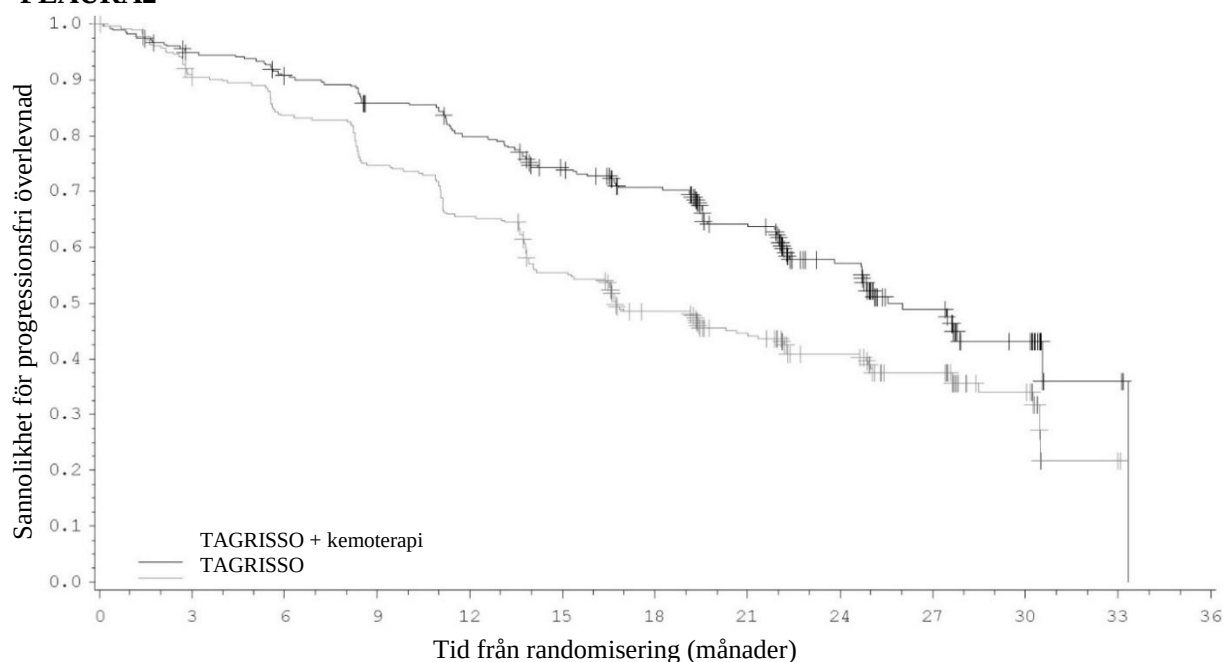
Medianuppföljningstiden för PFS hos alla patienter var 19,5 månader i TAGRISSO-armen med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi och 16,5 månader i TAGRISSO-armen med monoterapi.

PFS-resultaten är från DCO 03 april 2023 (51 % mognad). OS-resultaten är från DCO 12 juni 2025 (57 % mognad).

^a PFS-resultaten enligt BICR stämde överens med de resultat som rapporterades från prövarens bedömning.

^b Efter justering för interimanalyserna krävdes ett p-värde på < 0,04953 för att uppnå statistisk signifikans vid den slutliga OS-analysen.

Figur 9. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning i FLAURA2



Antal utsatta för risk

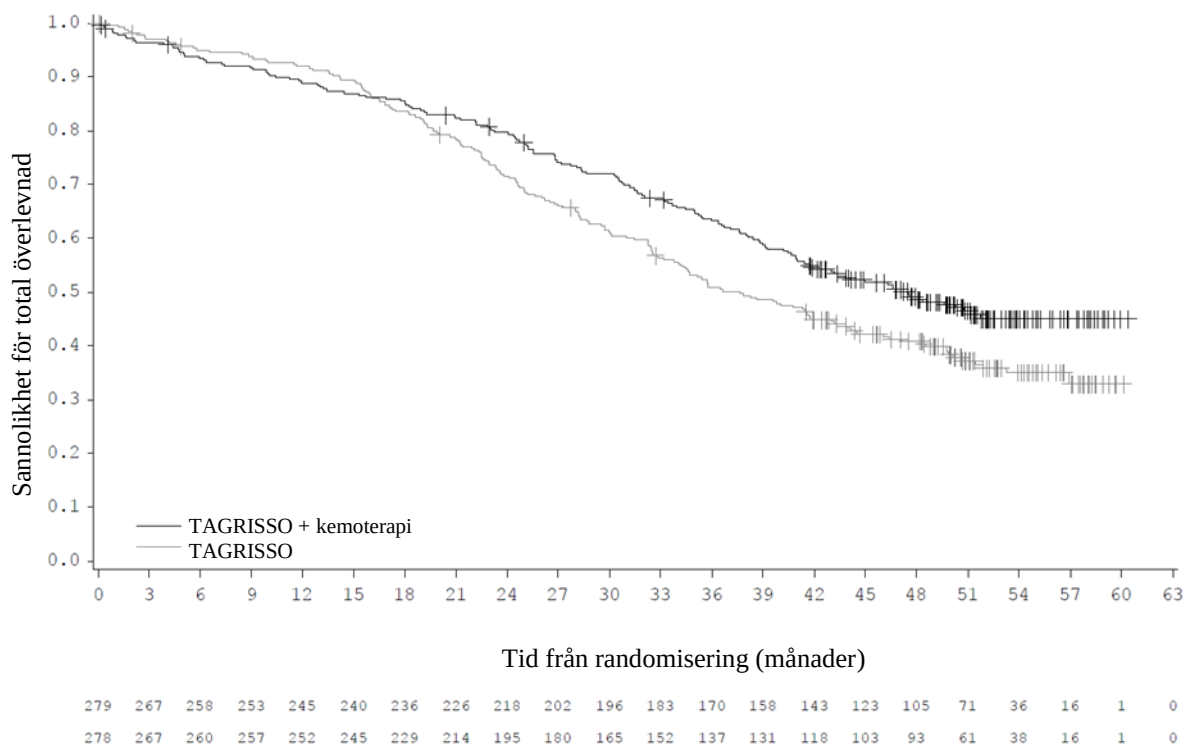
TAGRISSO + kemoterapi	279	254	241	225	207	187	165	133	84	42	21	3	0
TAGRISSO	278	246	227	203	178	148	119	94	67	48	21	1	0

+ Censurerade patienter.

Kemoterapi = Pemetrexed och platinabaserad kemoterapi.

Värdena under figuren visar antalet deltagare utsatta för risk.

Figur 10. Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad i FLAURA2



Effektdata avseende CNS-metastaser i FLAURA2-studien

Patienter med asymtomatiska CNS-metastaser som inte krävde steroider och med stabil neurologisk status i minst två veckor efter avslutad definitiv behandling och steroider var kvalificerade att randomiseras till FLAURA2-studien. Alla patienter hade tillgänglig hjärnröntgen från baslinjen. En BICR-bedömning av dessa undersökningar med hjälp av modifierad RECIST resulterade i en subgrupp om 222/557 (40 %) patienter med mätbara och/eller icke-mätbara CNS-lesioner (cFAS) och en ytterligare subgrupp om 78/557 (14 %) patienter med mätbara CNS-lesioner (cEFR). Baserat på en explorativ analys var CNS-responsfrekvensen > 65 % i båda behandlingsarmarna med en högre komplett responsfrekvens i TAGRISSO-armen med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi (59,3 % av patienterna) jämfört med TAGRISSO-armen med monoterapi (43,3 % av patienterna). Medianvärdet för DoR uppnåddes inte i TAGRISSO-armen med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi och var 26,2 månader i TAGRISSO-armen med monoterapi. I cEFR-subgruppen hade 47,5 % av patienterna i TAGRISSO-armen med pemetrexed och platinabaserad kemoterapi en komplett CNS-respons jämfört med 15,8 % av patienterna i TAGRISSO-armen med monoterapi.

Förbehandlade T790M-positiva NSCLC-patienter – AURA3

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

Patienter randomiserades i förhållandet 2:1 (TAGRISSO:platinabaserad dubbel kemoterapi) till att få TAGRISSO (n=279) eller platinabaserad dubbel kemoterapi (n=140). Randomisering stratifierades

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

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

AURA3 påvisade en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienterna som behandlats med TAGRISSO jämfört med kemoterapi. Effekresultat från AURA3 enligt prövarens bedömning summeras i tabell 8 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 11. Den slutliga analysen av OS visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna.

Tabell 8. Effekresultat från AURA3 enligt prövarens bedömning

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

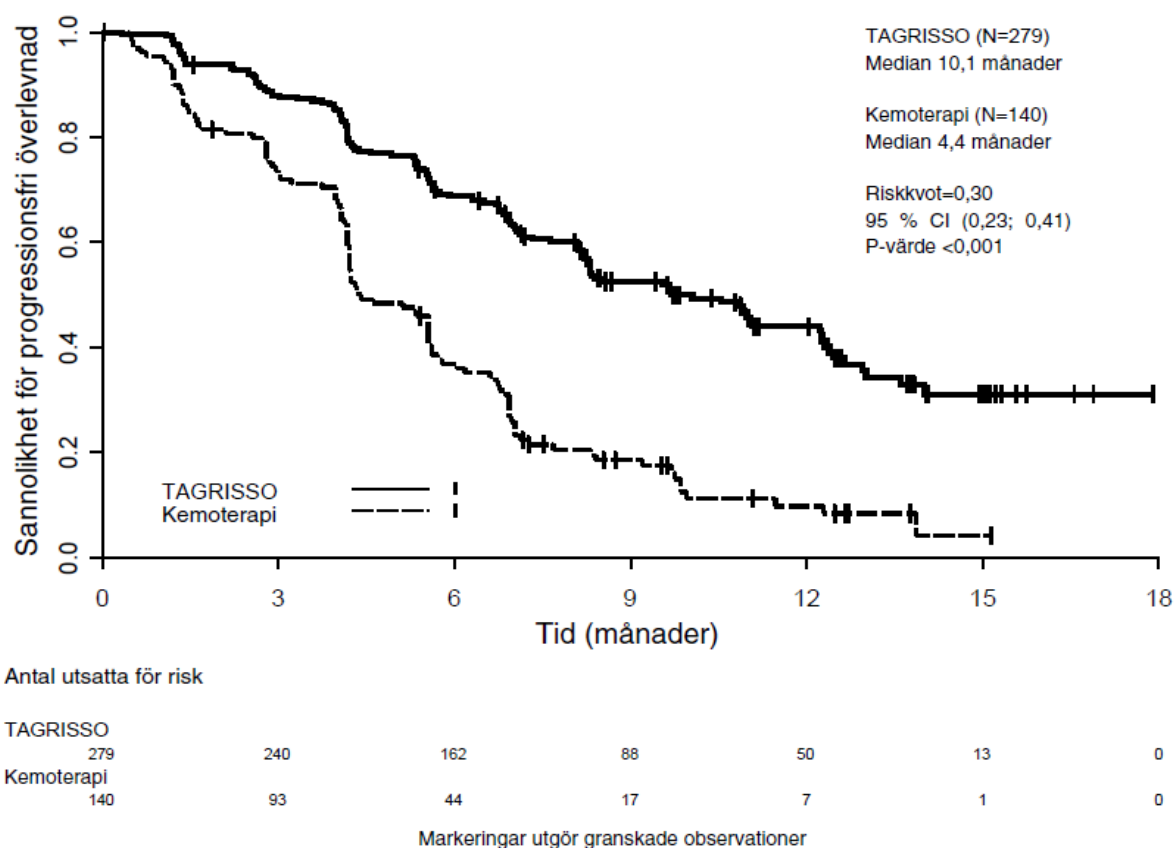
HR=Risquot (Hazard Ratio); KI=Konfidensintervall; NC=Ej möjligt att beräkna (Non-calculable), OS=Total överlevnad

Alla effektresultat baseras på RECIST prövarbedömning.

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

^b ORR- och DoR-resultat enligt prövarens bedömning var förenliga med de som rapporterades via BICR; ORR enligt BICR-bedömning var 64,9 % [95 % KI: 59,0; 70,5] på osimertinib och 34,3 % [95 % KI: 25,6; 42,8] på kemoterapi; DoR enligt BICR-bedömning var 11,2 månader (95 % KI: 8,3; NC) på osimertinib och 3,1 månader (95 % KI: 2,9; 4,3) på kemoterapi.

Figur 11. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning i AURA3



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

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

Effektdata för CNS-metastaser i AURA3-studien

Patienter med asymtomatiska, stabila hjärnmetastaser som inte kräver steroider under minst 4 veckor före starten av studiebehandlingen var kvalificerade att bli randomiserade i studien. En BICR-bedömning av CNS-effekt enligt RECIST v1.1 i subgruppen på 116/419 (28 %) patienter som hade identifierade CNS-metastaser vid en hjärnröntgen vid utgångsläget summeras i tabell 9.

Tabell 9. CNS-effekt enligt BICR hos patienter med påvisade CNS-metastaser med hjärnröntgen vid baslinjen i AURA3

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

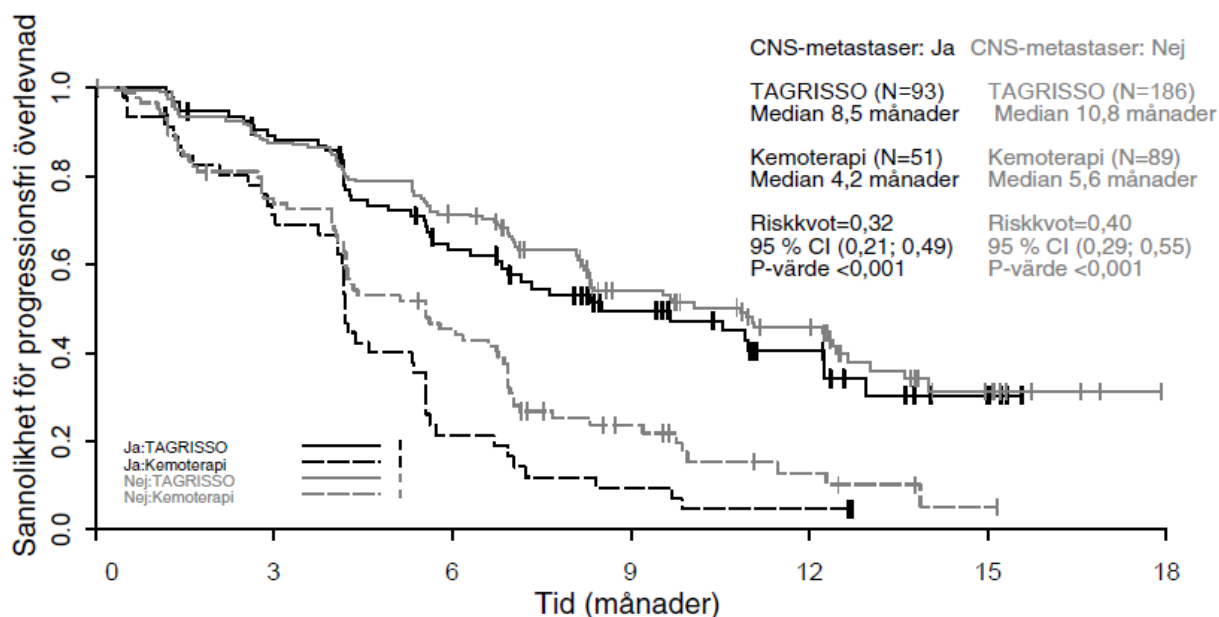
^a Objektiv responsfrekvens och varaktighet för respons för CNS fastställt enligt RECIST v1.1 med CNS-BICR i populationen som kunde utvärderas avseende respons (mätbara CNS-lesioner vid baslinjen enligt BICR) n=30 för TAGRISSO och n=16 för kemoterapi.

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

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

En förspecifierad subgruppsanalys av PFS baserad på status av CNS-metastaser vid inträde i studien utfördes i AURA3 och visas i figur 12.

Figur 12. Total PFS enligt provarens bedömning baserat på status av CNS-metastaser vid inträdet i studien, Kaplan-Meier-kurvor (fullständig analysuppsättning) i AURA3



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

Patientrapporterade utfall

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

Analys av viktiga lungcancersymtom

TAGRISSO förbättrade patientrapporterade lungcancersymtom jämfört med kemoterapi genom att påvisa en statistiskt signifikant skillnad i genomsnittlig förändring från utgångsläget jämfört med kemoterapi under den totala tidsperioden från randomisering fram till 6 månader för 5 förspecifierade primära PRO-symtom (minskad aptit, hosta, bröstsmärta, dyspné och trötthet) så som visas i tabell 10.

Tabell 10. Blandad modell för upprepade mätningar – medelförändring från baslinjen av viktiga lungcancersymtom hos patienter på TAGRISSO jämfört med kemoterapi

	Minskad aptit		Hosta		Bröstsmärta		Dyspné		Trötthet	
Armar	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Justerat medelvärde	-5.51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Uppskattad differens (95 % KI)	-8,24 (-12,88; 3,60)		-5,53 (-8,89; -2,17)		-5,36 (-8,20; -2,53)		-7,09 (-9,86; -4,33)		-10,39 (-14,55; -6,23)	
p-värde	p <0,001		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

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

HRQL och analys av fysisk funktionsförbättring

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

Förbehandlade T790M-positiva NSCLC-patienter – AURAex och AURA2

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib en kompetitiv hämmare av CYP 3A4/5 men inte CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 2E1 vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib inte en hämmare av UGT1A1 och UGT2B7 vid kliniskt

relevanta koncentrationer i levern. Intestinalt hämmande av UGT1A1 är möjlig, men den kliniska effekten är okänd.

Eliminering

Efter en oral engångsdos på 20 mg kunde 67,8 % av dosen spåras i avföringen (1,2 % som oförändrat osimertinib) medan 14,2 % av den administrerade dosen (0,8 % som oförändrat osimertinib) återfanns i urinen vid 84 dagars insamlande av prover. Oförändrat osimertinib stod för cirka 2 % av elimineringen med 0,8 % i urinen och 1,2 % i avföringen.

Interaktioner med transportproteiner

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

Baserat på *in vitro*-studier är osimertinib ett substrat av P-gp och BCRP, men kliniskt relevanta interaktioner är osannolika vid kliniska doser. Baserat på *in vitro*-data är osimertinib en hämmare av BCRP och P-gp (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

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

Nedsatt leverfunktion

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

1 216 patienter med normal leverfunktion var osimertinibexponeringarna likartade. Det finns inga tillgängliga data om patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk studie visade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CLCr 15 till mindre än 30 ml/min; n=7) en 1,85-faldig ökning av AUC (90 % KI; 0,94, 3,64) och en 1,19-faldig ökning av C_{max} (90 % KI; 0,69, 2,07) jämfört med patienter med normal njurfunktion (CLCr högre än eller lika med 90 ml/min; n=8) efter en engångsdos om 80 mg TAGRISSO. Vidare, baserat på en populationsbaserad farmakokinetisk analys av 593 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CLCr 60 till mindre än 90 ml/min), 254 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CLCr 30 till mindre än 60 ml/min), 5 patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CLCr 15 till mindre än 30 ml/min) och 502 patienter med normal njurfunktion (högre än eller lika med 90 ml/min), var osimertinibexponeringarna likartade. Patienter med CLCr på mindre än eller lika med 10 ml/min inkluderades inte i de kliniska studierna.

Patienter med hjärnmetastaser

Efter administrering av mikrodoser av [¹¹C]osimertinib till EGFR-mutationspositiva NSCLC-patienter med hjärnmetastaser (n = 4) och friska frivilliga (n = 7) visade PET-bilder liknande koncentrationsförhållande av [¹¹C]osimertinib mellan hjärnvävnad och plasma (K_p) och att [¹¹C]osimertinib passerade blod-hjärnbarriären snabbt och var homogent fördelat över alla delar av hjärnan hos både patienter och friska frivilliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I den 104 veckor långa karcinogenicitetsstudien i råttor påträffades degenerering av linsfibrer vid exponeringar 0,2 gånger AUC hos människa, vid den rekommenderade kliniska dosen 80 mg en gång dagligen. Grumling av lins noterades från vecka 52 i denna studie och visade på en gradvis ökning av incidens och svårighetsgrad med ökad doseringstid. Den kliniska relevansen av dessa fynd kan inte uteslutas.

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

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

Osimertinib orsakade ingen genetisk skada vid *in vitro*- och *in vivo*-analyser. Osimertinib visade ingen karcinogen potential vid oral administrering till Tg rasH2-transgena möss i 26 veckor. En ökad incidens av proliferativa vaskulära lesioner (angiomatös hyperplasi och hemangiom) i mesenterisk lymfkörtel observerades i den 104 veckor långa karcinogenicitetsstudien i råttor vid exponeringar 0,2 gånger AUC hos människa vid den rekommenderade kliniska dosen 80 mg en gång dagligen, och är sannolikt ej relevant för människa.

Reproduktionstoxicitet

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol
Mikrokristallin cellulosa
L-HPC (low-substituted hydroxypropyl cellulose)
Natriumstearyl fumarat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Svart järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2 februari 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 24 mars 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

TAGRISSO 40 mg filmdragerade tabletter
osimertinib

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

Varje tablett innehåller 40 mg osimertinib (som mesylat).

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

Filmdragerade tabletter
30 x 1 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

tagrisso 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

TAGRISSO 80 mg filmdragerade tabletter
osimertinib

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

Varje tablett innehåller 80 mg osimertinib (som mesylat).

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

Filmdragerade tabletter
30 x 1 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

tagrisso 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (PERFORERAT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAGRISSO 40 mg tabletter
osimertinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER (PERFORERAT)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TAGRISSO 80 mg tabletter
osimertinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

TAGRISSO 40 mg filmdragerade tabletter

TAGRISSO 80 mg filmdragerade tabletter

osimertinib

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad TAGRISSO är och vad det används för

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

TAGRISSO kan ordinerar som ensamt läkemedel:

- efter fullständigt avlägsnande av din cancer, som en behandling efter kirurgi (adjuvant behandling) eller
- för en cancer som inte kan avlägsnas (resekeras) kirurgiskt och som har svarat på eller stabiliserats efter kemoterapi och strålbehandling eller
- som den första läkemedelsbehandlingen du får mot din cancer som har spridit sig till andra delar av kroppen eller
- i vissa fall, om du tidigare har behandlats med andra proteinkinashämmare mot din cancer.

TAGRISSO kan ordinerar i kombination med andra läkemedel mot cancer, inkluderande:

- pemetrexed och en platinainnehållande kemoterapi, som den första läkemedelsbehandlingen du får mot din cancer som har spridit sig till andra delar av kroppen.

När TAGRISSO ges i kombination med andra cancerläkemedel är det viktigt att du även läser bipacksedeln för de andra läkemedlen. Om du har några frågor om dessa läkemedel ska du fråga din läkare.

Hur TAGRISSO fungerar

TAGRISSO verkar genom att blockera EGFR och kan bidra till att sakta ner eller stoppa tillväxten av din lungcancer. Det kan även bidra till att krympa tumörens storlek och förhindra att tumören kommer tillbaka efter avlägsnande genom operation.

- Om du får TAGRISSO efter fullständig avlägsnande av din cancer innebär det att din cancer innehöll defekter (mutationer) i EGFR-genen, "exon 19-deletion" eller "exon 21-substitutionsmutation".
- Om du får TAGRISSO för en cancer som inte kan avlägsnas (resekeras) kirurgiskt och som har svarat på eller stabiliserats efter kemoterapi och strålbehandling innebär det att din cancer har defekter (mutationer) i EGFR-genen, "exon 19-deletion" eller "exon 21-substitutionsmutation".
- Om TAGRISSO är den första proteinkinashämmare du får innebär det att din cancer har defekter (mutationer) i EGFR-genen, så kallad "exon 19-deletion" eller "exon 21-substitution".
- Om din cancer förvärrades medan du tog andra proteinkinashämmare innebär det att din cancer har en gendefekt (mutation) som kallas "T790M". Denna defekt kan göra att andra proteinkinashämmare inte längre har någon verkan.

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

2. Vad du behöver veta innan du tar TAGRISSO

Ta inte TAGRISSO:

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

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

Varningar och försiktighet

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

- om du har haft inflammation i lungorna (en sjukdom som heter interstitiell lungsjukdom).
- om du någon gång haft hjärtproblem – din läkare kan komma att vilja ha dig under övervakning.
- om du har haft ögonproblem.
- om du har muskelsmärta eller muskelsvaghet.
- om du någon gång haft eller nu kan ha en hepatit B-infektion. Detta är viktigt eftersom TAGRISSO kan göra att hepatit B-viruset åter blir aktivt. Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du känner dig allt tröttare eller om huden eller ögonvitorna gulfärgas.

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

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

- du plötsligt får svårt att andas tillsammans med hosta eller feber.
- du har utbredd fjällning av huden.
- du upplever snabba eller oregelbundna hjärtslag, yrsel, svindelkänsla, obehag i bröstet, andfåddhet och svimning.
- du har rinnande ögon, ljuskänslighet, ögonsmärta, är röd i ögat eller har synförändringar. Se "Allvarliga biverkningar" i avsnitt 4 för mer information.
- du utvecklar ett tillstånd med ihållande feber, att du lättare får blåmärken eller blöder lättare, ökande trötthet, blek hud eller infektion. Se "Allvarliga biverkningar" i avsnitt 4 för mer information.

- du får oförklarlig muskelsmärta, -ömhet eller -svaghet, svårighet att röra på armar eller ben, mörk tefärgad urin eller minskad urinering. Se "Allvarliga biverkningar" i avsnitt 4 för mer information.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och TAGRISSE

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

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

Följande läkemedel kan försämra hur bra TAGRISSE fungerar:

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

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

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

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

Graviditetsinformation för kvinnor

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

Graviditetsinformation för män

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

Preventivmedel – information för kvinnor och män

Du måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen.

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

Du måste även göra detta efter avslutad behandling med TAGRISSO:

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

TAGRISSO innehåller natrium

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

3. Hur du tar TAGRISSO

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

Hur mycket ska du ta?

- Rekommenderad dos är en 80 mg-tablett om dagen när TAGRISSO tas som ensamt läkemedel.
- Rekommenderad dos är en 80 mg-tablett om dagen när TAGRISSO tas tillsammans med pemetrexed och en platinainnehållande kemoterapi.
- Vid behov kan din läkare reducera din dos till en 40 mg-tablett om dagen.

Så här tas TAGRISSO

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

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

- Lägg tabletten i ett glas.
- Tillsätt 50 ml (ungefär två tredjedelar av ett dricksglas) icke kolsyrat vatten. Använd inga andra vätskor.
- Rör vattnet tills tabletten faller sönder i mycket små bitar. Tabletten kommer inte att lösas upp helt.
- Drink vätskan omedelbart.
- För att försäkra dig om att du har tagit allt läkemedel ska du skölja ur glaset noga med ytterligare 50 ml vatten och dricka det.

Om du har tagit för stor mängd av TAGRISSO

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

Om du har glömt att ta TAGRISSO

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

Om du slutar att ta TAGRISSO

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar

Tala genast om för din läkare om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar (se även avsnitt 2):

- Plötslig svårighet att andas tillsammans med hosta eller feber. Detta kan vara ett tecken på inflammation i lungorna (en sjukdom som heter interstitiell lungsjukdom). De flesta fall kan behandlas men några fall har varit dödliga. Din läkare kan komma att avbryta din behandling med TAGRISSO om du upplever denna biverkning. Denna biverkning är vanlig: den kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare.
- Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan visa sig som rödviolenta måltavleliknande utslag eller som runda fläckar på bålen ofta med blåsbildning i mitten, fjällning av huden, sår i munnen, halsen, näsan, könsorganen och ögonen, och kan föregås av feber och influensaliknande symtom. Stevens-Johnsons syndrom är sällsynt: det kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare. Frekvensen av toxisk epidermal nekrolys kan inte fastställas, eftersom fall endast har rapporterats sedan godkännande av TAGRISSO.
- Förändringar i den elektriska aktiviteten i hjärtat (QTc-förlängning) såsom snabba eller oregelbundna hjärtslag, yrsel, svindelkänsla, obehag i bröstet, andfåddhet eller svimning. Denna biverkan är vanlig: den kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare.
- Om du får rinnande ögon, ljuskänslighet, ögonsmärta, blir röd i ögat eller får synförändringar. Denna biverkning är mindre vanlig: den kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare.
- En blodsjukdom som kallas aplastisk anemi, när benmärgen slutar producera nya blodkroppar. Tecken som tyder på denna blodsjukdom kan vara ihållande feber, att du lättare får blåmärken eller blöder lättare än förr, ökad trötthet och minskad förmåga att bekämpa infektioner. Denna biverkning är sällsynt; den kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare.
- Ett tillstånd där hjärtat inte pumpar tillräckligt med blod ut ur hjärtat under ett slag så väl som det borde. Detta kan leda till andfåddhet, trötthet och svullnad i fotleden (vilket tyder på hjärtsvikt eller att vänsterkammarens ejektionsfraktion är sänkt).

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

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

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

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Inflammation i lungorna orsakad av strålbehandling av bröstet (strålningpneumonit).
- Näsblod (epistaxis).
- Håravfall (alopeci).
- Näselfeber (urtikaria) – kliande, upphöjda fläckar var som helst på huden. Dessa kan vara rosa eller röda och runda i formen. Tala om för din läkare om du upplever denna biverkan.

- Hand-fotsyndrom – detta kan inkludera rodnad, svullnad, stickande eller brännande känsla med sprickbildning i huden på handflatorna och/eller fotsulorna.
- Ökning av ett ämne i blodet som kallas kreatinin (tillverkas av kroppen och avlägsnas via njurarna).
- Ökning av ett ämne i blodet som kallas kreatinfosfokinas (ett enzym som frisläpps i blodet när muskler skadas).
- Minskning av antalet vita blodceller (leukocyter, lymfocyter eller neutrofiler).
- Minskning av antalet trombocyter i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Måltavleliknande utslag, vilka är hudreaktioner som liknar ringar (vilket tyder på erythema multiforme).
- Inflammation i blodkärlen i huden. Det kan se ut som blåmärken eller rodnad i huden som inte bleknar i färg när man trycker på dem.
- Inflammation i musklerna som kan orsaka muskelsmärta eller svaghet.
- Gråaktig eller mörkare hud (hyperpigmentering).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Hepatit B-reaktivering.

Följande biverkningar har rapporterats i en klinisk studie med patienter som fick TAGRISSO i kombination med pemetrexed och en platinainnehållande kemoterapi:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Diarré – kan komma och gå under behandlingen. Tala om för din läkare om diarrén inte försvinner eller blir svår.
- Hud- och nagelproblem – tecken kan innefatta smärta, klåda, torr hud, utslag och rodnad runt fingernaglarna. Detta är vanligare i områden som exponeras för solljus. Regelbunden användning av fuktgivande krämer på hud och naglar kan hjälpa. Tala om för din läkare om dina hud- och nagelproblem blir värre.
- Stomatit –inflammation i munnens slemhinnor eller sår som bildas i munnen.
- Aptitlöshet.
- Minskning av antalet vita blodceller (leukocyter, lymfocyter eller neutrofiler).
- Minskning av antalet blodplättar (trombocyter).
- Ökning av ett ämne i blodet som kallas kreatinin (tillverkas av kroppen och avlägsnas via njurarna).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Näsblod (epistaxis).
- Kliande hud (pruritus) - Regelbunden användning av fuktgivande krämer på huden kan hjälpa.
- Håravfall (alopeci).
- Måltavleliknande utslag, vilka är hudreaktioner som liknar ringar (vilket tyder på erythema multiforme).
- Nässelfeber (urtikaria) – kliande, upphöjda fläckar var som helst på huden. Dessa kan vara rosa eller röda och runda i formen. Tala om för din läkare om du upplever denna biverkning.
- Gråaktig eller mörkare hud (hyperpigmentering).
- Hand-fotsyndrom – detta kan inkludera rodnad, svullnad, stickande eller brännande känsla med sprickbildning i huden på handflatorna och/eller fotsulorna.
- Ökning av ett ämne i blodet som kallas kreatinfosfokinas (ett enzym som frisläpps i blodet när muskler skadas).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TAGRISSO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterfolien och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på att den har öppnats.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är osimertinib (som mesylat). Varje 40 mg filmdragerad tablett innehåller 40 mg osimertinib. Varje 80 mg filmdragerad tablett innehåller 80 mg osimertinib.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, mikrokristallin cellulosa, lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa, natriumstearyl fumarat, polyvinylalkohol, titandioxid, makrogol 3350, talk, gul järnoxid, röd järnoxid och svart järnoxid (se avsnitt 2 ”TAGRISSO innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

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

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

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

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

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 244 55 000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 80 90 34100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 687 1500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 2249 0305

Latvija

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 266 0550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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