

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAGRISSO 40 mg comprimate filmate

TAGRISSO 80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

TAGRISSO 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține osimertinib 40 mg (sub formă de mesilat).

TAGRISSO 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține osimertinib 80 mg (sub formă de mesilat).

Excipient cu efect cunoscut

TAGRISSO 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține sodiu 0,3 mg.

TAGRISSO 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține sodiu 0,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

TAGRISSO 40 mg comprimate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare bej, 9 mm, marcate cu “AZ” și “40” pe una din fețe și netede pe cealaltă față.

TAGRISSO 80 mg comprimate

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare bej, 7,25 x 14,5 mm, marcate cu “AZ” și “80” pe una din fețe și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TAGRISSO în monoterapie este indicat pentru:

- tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) în stadiul IB-IIIa, ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) (vezi pct. 5.1).
- tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat, nerezecabil, cu tumori care prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină.
- tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR.
- tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR.

TAGRISO este indicat în asociere cu:

- pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în prima linie la pacienții adulți cu NSCLC avansat ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu TAGRISO trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice.

Atunci când se ia în considerare utilizarea TAGRISO, trebuie determinat statusul mutațiilor EGFR (în probele tumorale în cazul tratamentului adjuvant sau pentru tratamentul tumorilor nerezecabile, în stadiul local avansat și în probele tumorale sau plasmatice în stadiul local avansat sau metastazat), utilizând o metodă validată de testare (vezi pct. 4.4).

Doze

Monoterapie

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Terapie de asociere

Doza recomandată de TAGRISO este de 80 mg osimertinib o dată pe zi atunci când se administrează în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

Vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produselor pemetrexed și cisplatină sau carboplatină pentru informațiile de administrare respective.

Pacienților cu tratament adjuvant trebuie să li se administreze tratamentul până la recidiva bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile. Durata tratamentului mai mare de 3 ani nu a fost studiată.

Pacienților cu cancer pulmonar local avansat sau metastazat trebuie să li se administreze tratamentul cu TAGRISO până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Dacă este omisă o doză de TAGRISO, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore.

TAGRISO poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeași oră în fiecare zi.

Ajustarea dozelor

Întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcție de parametrii individuali de siguranță și tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

Tabelul 1 prezintă recomandările privind reducerea dozei în caz de toxicitate prin reacții adverse.

Tabelul 1. Recomandări privind modificarea dozei de TAGRISO

Organ țintă	Reacții adverse^a	Modificarea dozei
<i>Pulmonar^b</i>	Boală interstițială pulmonară/pneumonită ^c	Întreruperea permanentă a administrării TAGRISO
	Pneumonită de iradiere de grad 1	Luați în considerare întreruperea sau continuarea administrării TAGRISO, conform indicațiilor clinice
	Pneumonită de iradiere de grad 2	Întreruperea administrării TAGRISO până la dispariția simptomelor. Tratamentul cu TAGRISO poate fi reluat. Întreruperea permanentă dacă simptomele nu dispar după 4 săptămâni sau în caz de recidivă a pneumonitei de iradiere de grad 2
	Pneumonită de iradiere de grad 3 sau 4	Întreruperea permanentă a administrării TAGRISO
<i>Cardiac^b</i>	Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite	Întreruperea tratamentului cu TAGRISO până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)
	Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă	Întreruperea permanentă a administrării TAGRISO
<i>Cutane^b</i>	Sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică	Întreruperea permanentă a administrării TAGRISO
<i>Sistemul sanguin și limfatic^b</i>	Anemie aplastică	Întreruperea permanentă a administrării TAGRISO
<i>Altele</i>	Reacții adverse de grad 3 sau mai mare	Întreruperea tratamentului cu TAGRISO până la 3 săptămâni
	Dacă reacțiile adverse de grad 3 sau mai mare se ameliorează până la gradul 0-2 după întreruperea tratamentului cu TAGRISO pe o perioadă de până la 3 săptămâni	TAGRISO poate fi reluat cu aceeași doză (80 mg) sau cu o doză mai mică (40 mg)
	Reacțiile adverse de grad 3 sau mai mare nu se ameliorează până la gradul 0-2 după întreruperea tratamentului cu TAGRISO pe o perioadă de până la 3 săptămâni	Întrerupere permanentă a administrării TAGRISO

^a Notă: Intensitatea reacțiilor adverse clinice a fost clasificată pe baza Criteriilor Comune de Terminologie pentru Reacții Adverse (CTCAE), versiunea 5.0. ale Institutului Național Oncologic din SUA (NCI).

^b Vezi pct. 4.4.

^c Boală interstițială pulmonară/pneumonită inclusiv boală interstițială pulmonară/pneumonită apărută după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

ECG: Electrocardiogramă; QTc: Intervalul QT corectat pentru frecvența cardiacă.

Terapia în asociere

Atunci când TAGRISSO se administrează în asociere cu alte tratamente, fiecare doză de medicament trebuie modificată, după cum este cazul. Vă rugăm să consultați Tabelul 1 pentru recomandări privind modificarea dozei de TAGRISSO. Dozele de pemetrexed, cisplatină sau carboplatină trebuie modificate conform recomandărilor din rezumatul caracteristicilor produsului respectiv. Cisplatina și/sau carboplatina trebuie administrate până la 4 cicluri de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă și statutul de fumător (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza studiilor clinice, nu sunt necesare ajustări de doze la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B). Similar, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală $\leq$ limita superioară normală (LSN) și aspartataminotransferaza (AST) $>$ LSN sau bilirubina totală $>$ 1,0 până la 1,5 ori LSN și orice valoare AST) sau insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală între 1,5 și 3 ori LSN și orice valoare AST). Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Pe baza studiilor clinice și a unei analize farmacocinetice populaționale, nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu boală renală în stadiu terminal [clearance la creatinină (ClCr) mai mic de 15 ml/minut, calculat prin metoda Cockcroft și Gault] sau la pacienți dializați. Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea TAGRISSO la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Dacă pacientul nu poate să înghită comprimatul, comprimatul trebuie întâi dispersat în 50 ml de apă necarbogazoasă. Acesta va fi introdus în apă fără să fie sfărâmat, agitat până la dispersie și înghițit imediat. Se va adăuga încă o jumătate de pahar de apă pentru a fi sigur că nu au rămas urme de medicament și lichidul va fi înghițit imediat. Nu trebuie adăugate alte lichide.

Dacă este necesară administrarea prin tub nazogastric, trebuie urmat același proces ca mai sus dar cu utilizarea unor cantități de 15 ml pentru dispersia inițială și 15 ml pentru clătirea reziduurilor de medicament. Cantitatea rezultată de 30 ml de lichid trebuie administrată prin tub nazogastric conform instrucțiunilor fabricantului, cu un flux corespunzător de apă. Dispersia și lichidul de clătire a reziduurilor trebuie administrate în 30 de minute de la introducerea comprimatului în apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sunătoarea nu trebuie utilizată concomitent cu TAGRISSO (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea statusului mutației EGFR

Dacă se recomandă utilizarea TAGRISSO ca tratament adjuvant după rezecție tumorală completă la pacienții cu NSCLC, statusul pozitiv al mutației EGFR (deleții ale exonului 19 [Ex19del] sau mutație de substituție L858R a exonului 21 [L858R]) indică eligibilitatea pentru terapie. Un test valid trebuie efectuat într-un laborator clinic utilizând ADN din proba de țesut tumoral obținută prin biopsie sau din piesa chirurgicală.

Dacă se ia în considerare utilizarea TAGRISSO la pacienții cu NSCLC local avansat, nerezecabil, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină, statusul pozitiv al mutației EGFR (deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 [L858R]) indică eligibilitatea pentru tratament. Un test valid trebuie efectuat într-un laborator clinic utilizând ADN din proba de țesut tumoral obținută prin biopsie.

Atunci când se ia în considerare utilizarea TAGRISSO pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, este important să se determine statusul pozitiv al mutației EGFR. Testarea validată trebuie realizată utilizând fie ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă.

Determinarea mutației pozitive EGFR (mutații activatoare EGFR pentru tratamentul de primă linie, deleții ale exonului 19 sau mutații de substituție ale exonului 21 (L858R) atunci când TAGRISSO se administrează în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină pentru tratamentul de primă linie sau mutații T790M după progresia în timpul sau după tratamentul cu un TKI al EGFR) pe baza unei testări tisulare sau plasmatică este indicator de eligibilitate pentru tratamentul cu TAGRISSO. Totuși, dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă.

Trebuie utilizate numai teste robuste, de încredere și sensibile, cu utilitate demonstrată în determinarea statusului mutației EGFR.

Boală interstițială pulmonară (BIP)

În studiile clinice, au fost observate la pacienții tratați cu TAGRISSO, inclusiv TAGRISSO urmat de radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină, cu intenție curativă, reacții adverse severe, amenințătoare de viață sau letale, de BIP sau asemănătoare acestora (de exemplu, pneumonită). Cele mai multe cazuri s-au ameliorat sau remis la întreruperea tratamentului. Pacienții cu antecedente de BIP, BIP indusă de medicamente, pneumonită de iradiere care a necesitat administrarea de corticosteroizi sau orice altă dovadă de BIP activă clinic au fost excluși din studiile clinice (vezi pct. 4.8).

Trebuie făcută o evaluare atentă a tuturor pacienților cu un debut acut și/sau o înrăutățire inexplicabilă a simptomelor pulmonare (dispnee, tuse, febră), pentru a exclude BIP. Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt în timpul investigării acestor simptome. Dacă pacientul este diagnosticat cu BIP, tratamentul cu TAGRISSO trebuie întrerupt și un tratament adecvat trebuie inițiat dacă este necesar. Reluarea administrării TAGRISSO poate fi luată în considerare numai după o atentă evaluare a raportului beneficiu-risc pentru pacient.

Pneumonită de iradiere

Pneumonita de iradiere este, de obicei, ținută sub observație până la un an după ce pacienții primesc radioterapie la nivel pulmonar. Pentru informații privind modificarea dozei de TAGRISSO în cazul pneumonitei de iradiere după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină, cu intenție curativă, vezi pct. 4.2.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Rapoartele de caz privind sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET) au fost raportate cu categoria de frecvență rară și, respectiv, cu frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu TAGRISSO. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de SSJ și NET. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru SSJ sau NET, administrarea TAGRISSO trebuie întreruptă. Administrarea TAGRISSO trebuie oprită imediat dacă sunt diagnosticate SSJ sau NET.

Prelungirea intervalului QTc

Prelungirea intervalului QTc apare la pacienții tratați cu TAGRISSO. Prelungirea intervalului QTc poate determina creșterea riscului de tahiaritmii ventriculare (de exemplu, torsada vârfurilor) sau moarte subită. Nu au fost raportate aritmii în legătură cu intervalul QTc în studiile ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 sau AURA (vezi pct. 4.8). Pacienții cu modificări importante de ritm și conducere pe electrocardiograma (ECG) de repaus (de exemplu, interval QTc mai mare de 470 msec) au fost excluși din aceste studii (vezi pct. 4.8).

Atunci când este posibil, utilizarea TAGRISSO la pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit trebuie evitată. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, modificări ale electroliților sau la cei care iau medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QTc trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a electrocardiogramelor (ECG) și măsurarea electroliților. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu interval QTc mai mare de 500 msec la 2 evaluări ECG separate până când intervalul QTc scade la mai puțin de 481 msec sau revine la valoarea inițială, dacă intervalul QTc este mai mare sau egal cu 481 msec, apoi reluați TAGRISSO cu o doză mai mică, așa cum este prezentat în Tabelul 1. Administrarea TAGRISSO trebuie oprită permanent la pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă.

Modificări ale contractilității cardiace

În studiile clinice, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a scăzut mai mult sau egal cu 10 puncte procentuale, reducerea la mai puțin de 50% fiind observată la 4,2% (65/1557) dintre pacienții tratați cu TAGRISSO în monoterapie la care FEVS a fost evaluat la momentul inițial și la cel puțin încă un moment ulterior. La pacienții cu factori de risc cardiac și la cei cu afecțiuni care pot afecta FEVS, trebuie avută în vedere monitorizarea cardiacă, inclusiv evaluarea FEVS la momentul inițial și pe parcursul tratamentului. În cazul pacienților care prezintă semne/simptome cardiace relevante în timpul tratamentului, trebuie avută în vedere monitorizarea cardiacă, inclusiv evaluarea FEVS. Într-un studiu cu tratament adjuvant, controlat cu placebo (ADAURA), 1,5% (5/325) dintre pacienții tratați cu TAGRISSO și 1,5% (5/331) dintre pacienții din grupul cu placebo au prezentat reducerea FEVS mai mare sau egală cu 10 puncte procentuale și o scădere la mai puțin de 50%. În studiul LAURA, după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină, 3,0% (4/135) dintre pacienții tratați cu TAGRISSO și niciun pacient din grupul tratat cu placebo, cu evaluare FEVS atât la momentul inițial, cât și după momentul inițial, au prezentat reduceri ale FEVS mai mari sau egale cu 10 puncte procentuale și o scădere la mai puțin de 50%. În studiul FLAURA2, 8,0% (21/262) din pacienții tratați cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, care au avut evaluare FEVS la momentul inițial și cel puțin o evaluare în perioada de monitorizare, au prezentat reduceri ale FEVS mai mari sau egale cu 10 puncte procentuale și scădere la mai puțin de 50%.

Cheratită

Cheratita a fost raportată la 0,6% (n=11) din cei 1956 pacienți tratați cu TAGRISSO în monoterapie în studiile clinice ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA și AURA. Pacienții care prezintă semne și simptome sugestive de cheratită, acute sau agravate, cum ar fi: inflamație oculară, hipersecreție lacrimală, fotosensibilitate, vedere încețoșată, durere oculară și/sau ochi roșii, trebuie să consulte imediat un medic specialist oftalmolog (vezi pct. 4.2, Tabelul 1).

Anemie aplastică

Au fost raportate cazuri rare de anemie aplastică, inclusiv evenimente letale, în asociere cu tratamentul cu TAGRISSO. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele anemiei aplastice, inclusiv, dar fără a se limita la, febră persistentă, vânătăi, sângerări, paloare, infecție și oboseală. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru anemia aplastică, trebuie luată în considerare monitorizarea atentă a pacientului și întreruperea sau oprirea tratamentului cu TAGRISSO. TAGRISSO trebuie întrerupt permanent la pacienții cu anemie aplastică confirmată (vezi pct. 4.2).

Vârsta și greutatea corporală

Pacienții vârstnici (>65 ani) sau pacienții cu greutate corporală scăzută (<50 kg) pot prezenta riscul de apariție a evenimentelor adverse de grad 3 sau mai ridicat. La acești pacienți se recomandă o monitorizare atentă (vezi pct 4.8).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Inductorii puternici ai CYP3A4 pot reduce expunerea la osimertinib. Osimertinib poate crește expunerea la substraturile proteinei rezistente din cancerul mamar (BCRP) și glicoproteinei P.

Substanțe active care pot crește concentrația plasmatică de osimertinib

Studiile *in vitro* au demonstrat că faza I a metabolizării osimertinib se realizează predominant prin intermediul CYP3A4 și CYP3A5. Într-un studiu clinic de farmacocinetică, administrarea concomitentă cu itraconazol 200 mg de două ori pe zi (un inhibitor puternic de CYP3A4) nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra expunerii la osimertinib (aria de sub curbă (ASC) a crescut cu 24% și C_{max} a scăzut cu 20%). Astfel, este puțin probabil ca inhibitorii CYP3A4 să afecteze expunerea la osimertinib. Alte enzime catalizatoare nu au fost identificate.

Substanțe active care pot reduce concentrația plasmatică de osimertinib

Într-un studiu clinic de farmacocinetică, ASC pentru osimertinib în faza de platou a scăzut cu 78%, atunci când a fost administrat concomitent cu rifampicină (600 mg pe zi timp de 21 de zile). Similar, expunerea la metabolitul AZ5104 a scăzut cu 82% ASC și cu 78% C_{max} . Se recomandă evitarea utilizării concomitente a TAGRISSO cu inductori puternici de CYP3A (de exemplu, fenitoină, rifampicină și carbamazepină). Inductorii moderați CYP3A4 (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil) pot de asemenea scădea expunerea la osimertinib și trebuie utilizați cu atenție sau evitați, când este posibil. Nu sunt disponibile date clinice care să recomande o ajustare a dozei de TAGRISSO. Utilizarea concomitentă a TAGRISSO cu sunătoare este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Efectul substanțelor active care reduc aciditatea gastrică asupra osimertinib

Un studiu clinic de farmacocinetică, cu administrare concomitentă de omeprazol, nu a arătat modificări semnificative clinic ale expunerii la osimertinib. Agenții care modifică pH-ul gastric pot fi utilizați concomitent cu TAGRISSO fără nicio restricție.

Substanțe active ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de TAGRISSO

Pe baza studiilor *in vitro*, osimertinib este un inhibitor competitiv al transportorilor BCRP.

Într-un studiu clinic de farmacocinetică (FC), administrarea concomitentă de TAGRISSO cu rosuvastatină (substrat sensibil la BCRP) a crescut ASC și C_{max} de rosuvastatină cu 35% și, respectiv, 72%. Pacienții care primesc concomitent medicamente a căror biodisponibilitate este dependentă de BCRP și care au indice terapeutic îngust trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de modificare a tolerabilității medicației concomitente ca rezultat al creșterii expunerii în timpul tratamentului cu TAGRISSO (vezi pct. 5.2).

Într-un studiu clinic de farmacocinetică (FC), administrarea concomitentă de TAGRISSO cu simvastatină (substrat sensibil la CYP3A4) a redus ASC și C_{max} de simvastatină cu 9% și, respectiv, 23%. Aceste modificări sunt mici și este puțin probabil să aibă semnificație clinică. Sunt puțin probabile interacțiunile farmacocinetice (FC) clinice cu substraturi CYP3A4. Riscul scăderii expunerii la contraceptivele hormonale nu poate fi exclus.

În studiul clinic privind interacțiunea cu receptorul Pregnane X (PXR), administrarea concomitentă a TAGRISSO cu fexofenadină (substrat P-gp) a crescut ASC și C_{max} pentru fexofenadină cu 56% (90% Î 35, 79) și 76% (90% Î 49, 108) după o singură doză și 27% (90% Î 11, 46) și respectiv 25% (90% Î 6, 48) la starea de echilibru. Pacienții la care se administrează medicație concomitentă (cu substrat P-gp) și care prezintă dispoziție dependentă de P-gp și indice terapeutic îngust (de exemplu digoxină, dabigatran, aliskiren) trebuie monitorizați atent pentru semne de tolerabilitate modificată ca urmare a expunerii crescute a medicamentului administrat concomitent în timpul tratamentului cu TAGRISSO (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul tratamentului cu TAGRISSO. Pacienții trebuie informați cu privire la utilizarea contracepției eficiente în următoarea perioadă de timp după finalizarea tratamentului cu acest medicament: cel puțin 2 luni pentru femei și 4 luni pentru bărbați. Riscul scăderii expunerii la contraceptivele hormonale nu poate fi exclus.

Sarcina

Există date limitate sau nu există date privind utilizarea osimertinib la femeile gravide. Studiile la animale au arătat efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere (embrioletalitate, creștere fetală redusă și deces neonatal, vezi pct. 5.3). Având în vedere mecanismul de acțiune și datele preclinice, osimertinib poate afecta fătul atunci când se administrează în timpul sarcinii. TAGRISSO nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care situația clinică a femeii necesită tratament cu osimertinib.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă metaboliții osimertinib sunt eliminați în lapte. Nu sunt suficiente informații despre eliminarea metaboliților osimertinib în lapte la animale. Totuși, osimertinib și metaboliții săi au fost detectați la puii alăptați și s-a observat o creștere inadecvată a puilor și o reducere în ceea ce privește supraviețuirea puilor (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul la sugari. Alăptarea trebuie întreruptă pe perioada tratamentului cu TAGRISSO.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul TAGRISSO asupra fertilității la om. Rezultatele din studiile la animale au arătat că osimertinib are efecte asupra organelor de reproducere la masculi și femele și ar putea afecta fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TAGRISSO nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul datelor de siguranță

Studii la pacienți cu NSCLC cu mutație EGFR pozitivă

Siguranța TAGRISSO în monoterapie se bazează pe date cumulate de la 1956 pacienți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici și mutație EGFR pozitivă. Acești pacienți au primit TAGRISSO 80 mg zilnic în cinci studii clinice randomizate de fază 3 (ADAURA, adjuvant; FLAURA și FLAURA2 (brațul cu monoterapie), prima linie; LAURA (după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină) și AURA3, numai linia a doua), în două studii de fază 2 cu un singur braț de tratament (AURAex și AURA2, linia a doua sau după) și într-un studiu de fază 1 (AURA1, prima linie sau după) (vezi pct. 5.1). Cele mai multe reacții adverse au avut severitate de grad 1 sau 2. Cele mai frecvent raportate reacții adverse (RA) la medicament au fost diaree (46%), erupție cutanată tranzitorie (45%), paronichie (33%), xerodermie (31%) și stomatită (23%). Reacțiile adverse de grad 3 și 4 în studiile clinice au fost raportate în 11% și, respectiv, 0,2%. La pacienții care au primit TAGRISSO 80 mg zilnic, reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse a fost observată în 3,4% din cazuri. Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 5,5%.

Siguranța TAGRISSO administrat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină se bazează pe date de la 276 de pacienți cu NSCLC și mutație EGFR pozitivă și a fost în concordanță cu siguranța TAGRISSO administrat în monoterapie și profilurile cunoscute de siguranță ale pemetrexed și chimioterapiei cu compuși pe bază de platină. Cele mai frecvent raportate RA la administrarea TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină au fost erupție cutanată tranzitorie (49%), diaree (43%), scăderea apetitului alimentar (31%), stomatită (31%), paronichie (27%) și xerodermie (24%). Atunci când TAGRISSO este administrat în asociere se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru componentele respective din asocierea terapeutică înainte de inițierea tratamentului.

Din studiile clinice au fost excluși pacienții cu istoric medical de BIP, BIP indusă de medicamente, pneumonită de iradiere care a necesitat administrarea de corticosteroizi sau orice altă dovadă de BIP activă clinic. Din aceste studii au fost excluși pacienții cu tulburări de ritm și de conducere importante clinic, evaluate pe electrocardiograma (ECG) de repaus (de exemplu, interval QTc mai mare de 470 msec). Măsurarea FEVS s-a efectuat la momentul inițial și la fiecare 12 săptămâni ulterior.

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse au fost clasificate în Tabelul 2 în funcție de categoriile de frecvență, așa cum a fost posibil pe baza incidenței raportărilor evenimentelor adverse similare din datele cumulate de la 1956 pacienți cu NSCLC și mutație pozitivă EGFR, în tratament cu TAGRISSO în monoterapie 80 mg zilnic în studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA, AURA3, AURAex, AURA2 și AURA1 și la 276 de pacienți tratați cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în studiul FLAURA2.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, primele reacții sunt cele mai frecvente. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Mai mult, frecvența corespunzătoare fiecărei categorii, pentru fiecare reacție adversă, se bazează pe convenția CIOMS III și se definește astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 2. Reacțiile adverse raportate în studiile ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 și AURA

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe și terminologie MedDRA	TAGRISSO ^a		TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină ^b	
	Indicator CIOMS/frecvența generală (toate gradele CTCAE) ^c	Frecvența CTCAE, grad 3 sau mai mare ^c	Indicator CIOMS/frecvența generală (toate gradele CTCAE) ^c	Frecvența CTCAE, grad 3 sau mai mare ^c
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic				
Anemie aplastică	Rare (0,05%)	0,05%	0%	0%
Trombocitopenie	Frecvente (7%)	0,6%	Foarte frecvente (18,5%)	6,9%
Neutropenie	Frecvente (6%)	0,9%	Foarte frecvente (24,6%)	13,4%
Leucopenie	Frecvente (5%)	0,4%	Foarte frecvente (12,7%)	2,9%
Limfopenie	Frecvente (1,6%)	0,3%	Frecvente (2,5%)	1,1%
Tulburări metabolice și de nutriție				
Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente (19%)	1,1%	Foarte frecvente (31%)	2,9%
Tulburări oculare				
Cheratită ^d	Mai puțin frecvente (0,6%)	0,05%	Mai puțin frecvente (0,7%)	0%
Tulburări cardiace				
Insuficiență cardiacă	Mai puțin frecvente (0,5%)	0,2%	Frecvente (1,8%)	1,1% ^e
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				
Epistaxis	Frecvente (6%)	0%	Frecvente (7%)	0,4%
Boală interstițială pulmonară	Frecvente (4,3%) ^f	1,4% ^g	Frecvente (3,3%) ^h	0,7% ⁱ
Pneumonită de iradiere ^j	Frecvente (4%)	0,2%	0%	0%
Tulburări gastrointestinale				
Diaree	Foarte frecvente (46%)	1,5%	Foarte frecvente (43%)	2,9%
Stomatită ^k	Foarte frecvente (23%)	0,4%	Foarte frecvente (31%)	0,4%
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
Erupție cutanată tranzitorie ^l	Foarte frecvente (45%)	0,8%	Foarte frecvente (49%)	2,5%
Paronichie ^m	Foarte frecvente (33%)	0,4%	Foarte frecvente (27%)	0,7%
Xerodermie ⁿ	Foarte frecvente (31%)	0,2%	Foarte frecvente (24%)	0%
Prurit ^o	Foarte frecvente (17%)	0,05%	Frecvente (8%)	0%
Alopecie	Frecvente (5%)	0%	Frecvente (9%)	0%

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe și terminologie MedDRA	TAGRISSO ^a		TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină ^b	
	Indicator CIOMS/ frecvența generală (toate gradele CTCAE) ^c	Frecvența CTCAE, grad 3 sau mai mare ^c	Indicator CIOMS/ frecvența generală (toate gradele CTCAE) ^c	Frecvența CTCAE, grad 3 sau mai mare ^c
Sindrom de eritrodisezie palmo-plantară	Frecvente (1,9%)	0%	Frecvente (5%)	0%
Urticarie	Frecvente (1,9%)	0,1%	Frecvente (1,4%)	0,4%
Hiperpigmentare cutanată ^p	Frecvente (0,9%)	0%	Frecvente (2,5%)	0%
Eritem polimorf ^q	Mai puțin frecvente (0,3%)	0%	Frecvente (1,4%)	0,7%
Vasculită cutanată ^r	Mai puțin frecvente (0,2%)		0%	0%
Sindrom Stevens-Johnson ^s	Rare (0,02%)		0%	0%
Necroliză epidermică toxică ^t	Cu frecvență necunoscută		0%	0%
Investigații diagnostice				
Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng ^{u,v}	Frecvente (4,1%)		Frecvente (8%)	
Creșterea creatinfosfokinazei sanguine	Frecvente (2%)	0,4%	Frecvente (3,3%)	1,1%
Prelungirea intervalului QTc ^w	Frecvente (1,1%)		Frecvente (1,8%)	
Investigații (Informații pe baza rezultatelor de laborator prezentate ca modificări ale gradului de severitate CTCAE)				
Scăderea numărului de leucocite ^u	Foarte frecvente (65%)	1,9%	Foarte frecvente (88%)	20%
Scăderea numărului de limfocite ^u	Foarte frecvente (64%)	8%	Foarte frecvente (78%)	16%
Scăderea numărului de trombocite ^u	Foarte frecvente (53%)	1,3%	Foarte frecvente (85%)	16%
Scăderea numărului de neutrofile ^u	Foarte frecvente (36%)	4,0%	Foarte frecvente (85%)	36%
Creșterea creatininei sanguine	Frecvente (5,6%)	0,05%	Foarte frecvente (22%)	0,4%
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv				
Miozită	Mai puțin frecvente (0,2%)	0%	0%	0%

^a Datele sunt cumulate din studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA 2 (brațul cu monoterapie), LAURA și AURA (AURA3, AURAex, AURA2 și AURA1); sunt prezentate numai reacțiile raportate la pacienții care au primit cel puțin o doză de TAGRISSO în perioada cu tratament randomizat.

- ^b Datele provin din brațul cu asociere terapeutică din studiul FLAURA2; sunt prezentate numai reacțiile raportate la pacienții care au primit cel puțin o doză din medicația din studiu (TAGRISSO, pemetrexed, cisplatină sau carboplatină) conform alocării tratamentului randomizat. Durata mediană de administrare a tratamentului din studiu a fost 22,3 luni pentru pacienții din brațul cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină.
- ^c Criteriile Comune de Terminologie pentru Reacții Adverse (CTCAE), versiunea 5.0. ale Institutului Național Oncologic din SUA.
- ^d Include: defect al epitelului cornean, eroziunea corneei, cheratită, cheratită punctată.
- ^e Au fost raportate 2 reacții adverse CTCAE de grad 5 (letale).
- ^f Include: boală interstițială pulmonară (1,8%), pneumonită (2,2%), fibroză pulmonară (0,2%), pneumonie organizată sistematizată (0,1%).
- ^g Au fost raportate opt reacții CTCAE grad 5 (letale).
- ^h Include: boală interstițială pulmonară (1,8%), pneumonită (1,1%), pneumonie sistematizată (0,4%).
- ⁱ A fost raportată o reacție adversă CTCAE de grad 5 (letală).
- ^j Include: fibroză de iradiere pulmonară (0,05%).
- ^k Include: ulcerăție bucală, stomatită.
- ^l Include: acnee, dermatită, dermatită acneiformă, erupție post-medicamentoasă, eritem, foliculită, pustule, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată foliculară, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată cu pustule, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată veziculară, eroziune cutanată.
- ^m Include: afecțiuni ale patului unghial, infecția patului unghial, inflamația patului unghial, decolorarea unghiei, afectare unghială, distrofia unghiilor, infecții ale unghiilor, pigmentarea unghiei, onicorexie, afectare toxică a unghiilor, onicalgie, onicoclație, onicoliză, onicomedează, onicomalacie, paronichie.
- ⁿ Include: uscăciunea pielii, eczemă, fisuri cutanate, xerodermie, xerosis.
- ^o Include: prurit palpebral, prurit.
- ^p Au fost raportate cazuri de eritem discromic perstans după punerea pe piață.
- ^q Șase din cei 1956 pacienți din studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brațul cu monoterapie), LAURA și AURA au raportat eritem polimorf. De asemenea, au fost primite după punerea pe piață raportări de eritem polimorf, incluzând 7 raportări dintr-un studiu de supraveghere după punerea pe piață (N=3578).
- ^r Frecvența estimată. Limita superioară a 95% ÎI pentru estimarea punctuală este 3/1956 (0,4%).
- ^s A fost raportat un eveniment într-un studiu realizat după punerea pe piață, iar frecvența a provenit din studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brațul cu monoterapie), LAURA și AURA și din studiul realizat după punerea pe piață (N = 5534).
- ^t Raportată după punerea pe piață.
- ^u Reprezintă incidența rezultatelor de laborator, nu a evenimentelor adverse raportate.
- ^v Reprezintă scăderi mai mari sau egale cu 10 puncte procentuale și o scădere la mai puțin de 50%.
- ^w Reprezintă incidența cazurilor cu prelungirea QTcF >500 msec.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boală interstițială pulmonară (BIP)

În studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brațul cu monoterapie), AURA și LAURA, reacțiile adverse tip BIP sau asemănătoare BIP au fost raportate la 4,3% din cei 1956 pacienți. Au fost raportate opt cazuri letale. Nu au fost raportate cazuri letale în grupul cu tratament adjuvant. Incidența BIP a fost 10,4% la pacienții japonezi, 2,8% la cei de altă origine asiatică decât cea japoneză și 3,2% la cei de altă rasă decât asiatică. Timpul median de la prima doză administrată până la debutul reacțiilor adverse de tip BIP sau asemănătoare BIP a fost 85 de zile (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse de tip BIP sau asemănătoare BIP au fost raportate la 7,7% și au fost letale la 0,7% (n=1) dintre cei 143 de pacienți cărora li s-a administrat TAGRISSO după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină cu intenție curativă în studiul LAURA. Incidența BIP a fost 6,6% la pacienții de altă origine asiatică decât cea japoneză și 17,2% la cei de altă origine decât asiatică; niciun pacient de origine japoneză nu a avut niciun eveniment de tip BIP. Timpul median de la prima doză administrată până la debutul reacțiilor adverse de tip BIP sau asemănătoare BIP a fost 1,9 luni. Timpul median de la ultima doză de radioterapie până la debutul reacțiilor adverse de tip BIP sau asemănătoare BIP a fost 3,0 luni.

Reacțiile adverse de tip BIP sau asemănătoare BIP au fost raportate la 3,3% și au fost letale la 0,4% (n=1) dintre cei 276 de pacienți care au primit tratament cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în studiul FLAURA2. Incidența BIP a fost 14,9% la pacienții de origine japoneză și 1,7% la pacienții de altă origine decât cea asiatică; niciun pacient de

altă origine asiatică decât cea japoneză din brațul cu tratament combinat nu a prezentat niciun eveniment de tip BIP în studiul FLAURA2. Timpul median de la prima doză până la debutul reacțiilor adverse de tip BIP sau asemănătoare BIP a fost 161 de zile.

Pneumonită de iradiere

În studiul LAURA, după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină cu intenție curativă, pneumonita de iradiere a fost raportată la 48% dintre cei 143 de pacienți care au primit TAGRISSO și 38% dintre cei 73 de pacienți care au primit placebo. Trei pacienți (2,1%) au avut evenimente adverse de grad 3, toți din grupul cu TAGRISSO și nu au fost raportate evenimente adverse de grad 4 sau 5 în niciun braț de tratament. Timpul median de la prima doză administrată și până la debutul pneumonitei de iradiere a fost 1,7 luni în brațul cu TAGRISSO și 1,8 luni în brațul cu placebo. Timpul median de la ultima doză de radioterapie până la debutul pneumonitei de iradiere a fost 2,5 luni în brațul cu TAGRISSO și 2,6 luni în brațul cu placebo.

Prelungirea intervalului QTc

Din cei 1956 pacienți din studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA și AURA, care au primit TAGRISSO în monoterapie (80 mg), 1,1% (n=21) au fost identificați cu QTc mai mare de 500 msec și 4% (n=79) au prezentat o creștere a QTc față de momentul inițial mai mare de 60 msec. O analiză farmacocinetică/farmacodinamică a datelor cu TAGRISSO a anticipat o creștere dependentă de doză a prelungirii intervalului QTc. În studiile ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 și AURA nu au fost raportate aritmii asociate modificării QTc (vezi pct. 4.4 și 5.1). La pacienții care au primit TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, proporția de pacienți care au prezentat prelungirea intervalului QTc mai mare de 500 msec și o creștere mai mare de 60 msec față de momentul inițial a fost redusă și similară cu rezultatele din monoterapie (1,8% comparativ cu 1,5%).

Reacții adverse gastro-intestinale

În studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA și AURA (TAGRISSO în monoterapie; N=1956), diareea a fost raportată la 46% dintre pacienții din care 36% au fost evenimente de gradul 1, 8,1% de gradul 2 și 1,5% au fost de gradul 3; nu au fost raportate evenimente de gradul 4 sau 5. Scăderea dozei a fost necesară la 0,6% dintre pacienți și întreruperea dozei la 1,9%. Patru evenimente (0,2%) au condus la întreruperea tratamentului. În studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brațul cu monoterapie) și AURA3, timpul median până la debutul evenimentului advers a fost de 22 de zile, 19 zile, 22 zile și, respectiv, 22 de zile, iar durata mediană a evenimentelor adverse de gradul 2 a fost de 11 zile, 19 zile, 17 zile și, respectiv, 6 zile. La pacienții tratați cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, diareea a fost raportată la 43% din pacienți versus 41% la cei cu monoterapie, majoritatea evenimentelor adverse de diaree au fost de gradul 1 și 2.

Reacții hematologice

La pacienții în tratament cu TAGRISSO a fost observată scăderea inițială a valorilor mediane de laborator ale leucocitelor, limfocitelor, neutrofilelor și plachetelor sanguine; valorile s-au stabilizat în timp și s-au menținut la un nivel mai mare decât limita inferioară a intervalului normal. Au fost raportate evenimente adverse de leucopenie, limfopenie, neutropenie și trombocitopenie, cele mai multe au avut severitate ușoară sau moderată și nu au determinat întreruperea administrării tratamentului. Au fost raportate cazuri rare de anemie aplastică, inclusiv evenimente letale, în asociere cu tratamentul cu TAGRISSO. TAGRISSO trebuie întrerupt permanent la pacienții cu anemie aplastică confirmată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârșnici

În studiile ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA și AURA3 (TAGRISSO în monoterapie; N=1956), 43% dintre pacienți au avut vârsta de cel puțin 65 de ani și 11% au avut 75 de ani sau mai mult. Comparativ cu pacienții mai tineri (<65 de ani), mai mulți pacienți cu vârsta ≥ 65 ani au raportat reacții adverse care au determinat modificarea dozei din studiu (întreruperea tratamentului sau reducerea dozei) (18% versus 13%). Tipurile reacțiilor adverse raportate au fost similare indiferent de vârstă. Pacienții vârstnici au prezentat mai multe reacții adverse de grad 3 sau mai mare, comparativ cu pacienții mai tineri (14% versus 9%). Nu au fost observate diferențe generale de eficacitate între pacienții mai vârstnici și cei mai tineri. Analiza rezultatelor din studiile AURA de fază 2 a arătat un profil similar de eficacitate și siguranță. Din cei 276 de pacienți tratați cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, 104 pacienți au avut vârsta ≥ 65 de ani și 23 pacienți au avut vârsta ≥ 75 de ani. Pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani) au raportat reacții adverse de grad 3 sau mai mare într-un procent similar cu pacienții cu vârsta <65 de ani (36% versus 36%). Modificarea dozei din cauza reacțiilor adverse a fost raportată la o proporție mai mare de pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani comparativ cu cei cu vârsta <65 de ani (34% vs 20%).

Greutate corporală scăzută

Pacienții cu greutate corporală scăzută (<50 kg) tratați cu TAGRISSO în monoterapie (80 mg; N=1956) au raportat cu o frecvență mai mare reacții adverse de grad ≥ 3 (20% versus 10%) și prelungirea intervalului QTc (12% versus 6%) față de pacienții cu greutate corporală mai mare (≥ 50 kg). Pacienții tratați cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină cu greutate corporală scăzută (<50 kg) au raportat evenimente adverse de grad ≥ 3 cu o frecvență similară (32% versus 37%) cu pacienții cu greutate corporală mai mare (≥ 50 kg). În schimb, xerodermia (34% versus 22%) și stomatita (40% versus 30%) au fost raportate cu o frecvență mai mare la pacienții cu greutate corporală mai scăzută (<50 kg) față de cei cu greutate corporală mai mare (≥ 50 kg).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice cu TAGRISSO, un număr limitat de pacienți au primit doze zilnice de până la 240 mg fără apariția toxicităților care determină scăderea dozei. În aceste studii, pacienții care au primit doze zilnice de TAGRISSO de 160 mg și 240 mg au prezentat creșterea frecvenței și severității numărului reacțiilor adverse induse în mod tipic de EGFR TKI (mai ales diaree și erupție cutanată tranzitorie) comparativ cu cei care au primit doza de 80 mg. Există o experiență limitată cu administrarea unor supradoze accidentale la om. Toate cazurile au fost situații izolate în care pacienții au luat din greșeală o doză zilnică suplimentară de TAGRISSO, fără nicio consecință clinică.

Nu există tratament specific în caz de supradozaj cu TAGRISSO. În cazul în care se suspectează supradozajul, tratamentul cu TAGRISSO trebuie întrerupt și se inițiază tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapică: agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază; cod ATC: L01EB04.

Mecanism de acțiune

Osimertinib este un inhibitor de tirozin kinază (TKI). Este un inhibitor ireversibil al EGFR, care exprimă mutațiile sensibilizante (EGFRm) și mutația T790M care determină rezistență la TKI.

Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au demonstrat că osimertinib prezintă potență crescută și activitate inhibitoare împotriva EGFR pe o gamă largă de linii celulare de NSCLC cu toate mutațiile sensibilizante EGFR relevante clinic și mutații T790M (IC_{50S} aparent de la 6 nM la 54 nM împotriva fosfo-EGFR). Aceasta determină inhibarea proliferării celulare, prezentând semnificativ mai puțină activitate împotriva EGFR pe liniile celulare fără mutații (IC_{50S} aparent de la 480 nM la 1,8 μM împotriva fosfo-EGFR). *In vivo*, administrarea orală de osimertinib determină reducerea tumorii atât în cazul xenogrefelor de NSCLC cu EGFRm și T790M, cât și al modelelor tumorale de țesut pulmonar de la șoareci transgenici.

Electrofiziologie cardiacă

Riscul de prelungire a intervalului QTc cu TAGRISSO a fost evaluat la 210 pacienți, care au primit osimertinib 80 mg/zi în AURA2. Au fost efectuate trasee ECG seriate după o doză unică și în starea de platou pentru a evalua efectul osimertinib asupra intervalelor QTc. O analiză farmacocinetică/farmacodinamică a arătat o prelungire de 14 msec a intervalului QTc asociată administrării dozei de 80 mg, cu limita superioară la 16 msec (90% Î).

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul adjuvant în NSCLC cu mutație EGFR pozitivă, cu sau fără chimioterapie anterior în regim adjuvant – ADAURA

Eficacitatea și siguranța TAGRISSO în tratamentul adjuvant al pacienților cu NSCLC cu mutație EGFR pozitivă (Ex19del sau L858R) după rezecție tumorală completă, cu sau fără chimioterapie adjuvantă anterior au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (ADAURA).

Pacienții cu tumori rezecabile în stadiul IB-IIIa (conform clasificării AJCC [American Joint Commission on Cancer], ediția a 7-a) erau eligibili dacă prezentau mutații EGFR (Ex19del sau L858R) identificate prin testul cobas al mutației EGFR evaluat prospectiv într-un laborator central utilizând biopsia sau o probă din piesa chirurgicală.

Pacienții au fost randomizați 1:1 la TAGRISSO (n=339, 80 mg o dată pe zi, oral) sau placebo (n=343) după perioada de recuperare după intervenția chirurgicală și administrarea tratamentului standard adjuvant cu chimioterapie. Pacienții care nu au primit chimioterapie în regim adjuvant au fost randomizați într-un interval de 10 săptămâni după intervenția chirurgicală, iar pacienții care au primit chimioterapie în regim adjuvant au fost randomizați într-un interval de 26 de săptămâni după intervenția chirurgicală. Randomizarea a fost stratificată în funcție de tipul mutației EGFR (Ex19del sau L858R), rasă (asiatică sau non-asiatică) și stadializarea în funcție de sistemul patologic tumoral, ganglioni, metastaze (pTNM) (IB sau II sau IIIa) conform AJCC ediția a 7-a. Tratamentul a fost administrat până la recidiva bolii, toxicitate inacceptabilă sau pe o perioadă de 3 ani.

Măsura majoră a obiectivului de eficacitate a fost supraviețuirea fără apariția bolii (DFS, *disease-free survival*) evaluată de investigatori la pacienții în stadiul II-IIIa. DFS evaluată de investigatori la

pacienții în stadiul IB-IIIa (populația generală) a fost o măsură a obiectivului suplimentar de eficacitate. Alte măsuri ale obiectivelor suplimentare de eficacitate au fost rata DFS, supraviețuirea globală (SG), rata SG și timpul până la deteriorarea calității vieții asociate stării de sănătate (HRQL) SF-36.

Caracteristicile demografice și clinice inițiale ale populației generale au fost: vârsta mediană 63 de ani (interval 30-86 ani), ≥ 75 ani (11%), femei (70%), rasa asiatică (64%), nefumători (72%), status de performanță al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) 0 (64%) sau 1 (36%), stadiul IB (31%), stadiul II (34%) și stadiul IIIa (35%). În ceea ce privește statusul mutației EGFR, 55% au prezentat deleții ale exonului 19 și 45% mutație prin substituție L858R la nivelul exonului 21; 9 pacienți (1%) au prezentat, de asemenea, o mutație concomitentă T790M *de novo*. La majoritatea pacienților (60%) li s-a administrat chimioterapie în regim adjuvant înainte de randomizare (26% IB; 71% IIA; 73% IIB; 80% IIIa). La momentul analizei referitoare la supraviețuirea fără apariția bolii (DFS), 205 (61%) pacienți primeau în continuare tratament activ; dintre cei 73 (11%) de pacienți care au putut finaliza perioada de tratament de 3 ani, 40 (12%) au fost în grupul cu osimertinib și 33 (10%) în grupul cu placebo.

În grupul cu TAGRISSO au fost 37 de pacienți cu recidivă tumorală. Cele mai frecvent raportate localizări pentru recidivă au fost: pulmonar (19 pacienți), ganglioni limfatici (10 pacienți) și sistem nervos central (SNC) (5 pacienți). În grupul cu placebo au fost 157 de pacienți cu recidivă tumorală. Cele mai frecvent raportate localizări pentru recidivă au fost: pulmonar (61 de pacienți), ganglioni limfatici (48 de pacienți) și SNC (34 de pacienți).

ADAURA a demonstrat reducerea semnificativă statistic a riscului de recidivă tumorală sau deces la pacienții tratați cu TAGRISSO comparativ cu placebo, în stadiul II-IIIa. Rezultate similare au fost observate pentru populația de pacienți în stadiul IB-IIIa.

Rezultatele de eficacitate din ADAURA, conform evaluării investigatorilor, sunt sumarizate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Rezultatele de eficacitate din ADAURA conform evaluării investigatorilor

	Populația de pacienți în stadiul II-IIIa		Populația de pacienți în stadiul IB-IIIa	
Parametrul de eficacitate	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
Supraviețuirea fără apariția bolii (DFS)				
Număr de evenimente (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Recidivă tumorală (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Deces (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
DFS mediană, luni (95% ÎI)	NC (38,8, NC)	19,6 (16,6, 24,5)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0, 35,0)

RR (99,06% ÎÎ); valoarea P	0,17 (0,11, 0,26); <0,0001 ^a		0,20 (0,14, 0,30); <0,0001 ^b	
Rata DFS la 12 luni (%) (95% ÎÎ)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
Rata DFS la 24 de luni (%) (95% ÎÎ)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
Rata DFS la 36 de luni (%) (95% ÎÎ) ^{c,d}	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

RR=rata riscului; ÎÎ=interval de încredere; NC=nu a putut fi calculat

Rezultatele DFS se bazează pe evaluarea investigatorilor.

O valoare RR <1 este în favoarea TAGRISSO.

Perioada mediană de urmărire pentru DFS a fost 22,1 luni pentru pacienții din grupul cu TAGRISSO și 14,9 luni (pacienți în stadiul II-IIIa) și 16,6 luni (pacienți în stadiul IB-IIIa) pentru pacienții din grupul cu placebo.

Rezultatele DFS provin din analiza primară (17 ianuarie 2020).

^a O valoare $p < 0,0094$ ajustată pentru o analiză intermediară (maturitate 33%) a fost necesară pentru a obține o semnificație statistică.

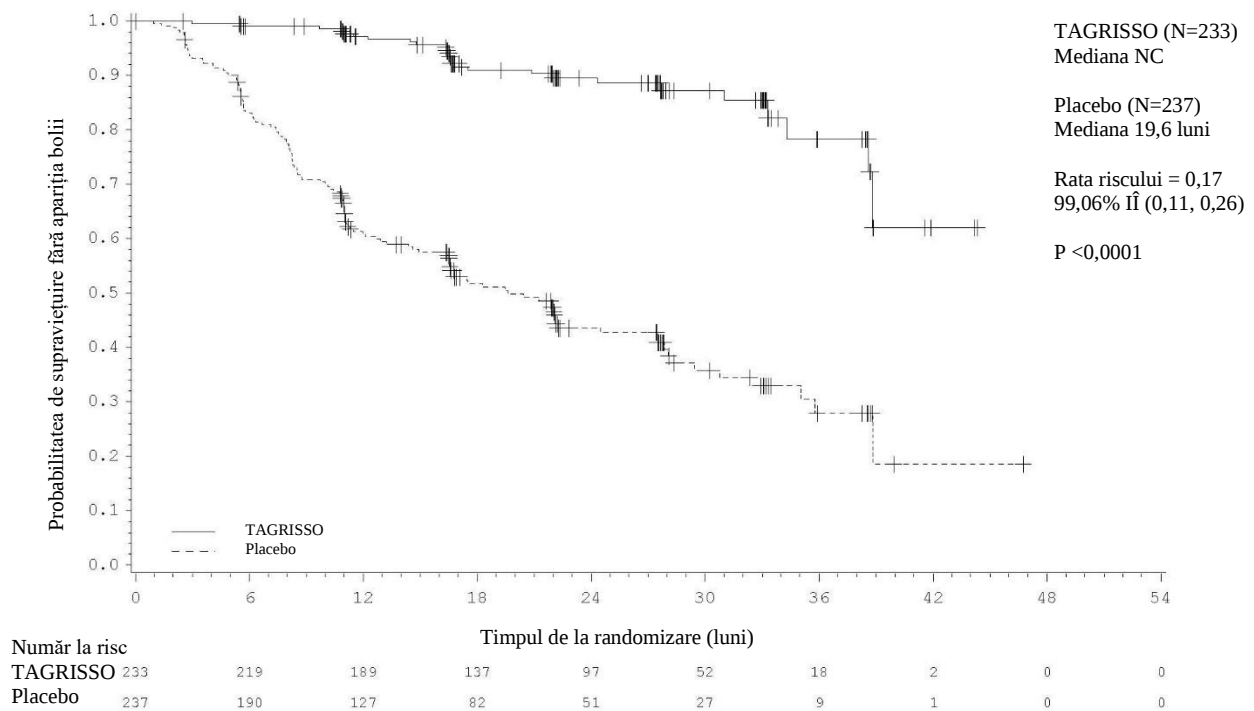
^b O valoare $p < 0,0088$ ajustată pentru o analiză intermediară (maturitate 29%) a fost necesară pentru a obține o semnificație statistică.

^c Numărul pacienților la risc la 36 de luni a fost 18 în grupul cu TAGRISSO și 9 în grupul cu placebo (pacienți în stadiul II-IIIa).

^d Numărul pacienților la risc la 36 de luni a fost 27 în grupul cu TAGRISSO și 20 în grupul cu placebo (pacienți în stadiul IB-IIIa).

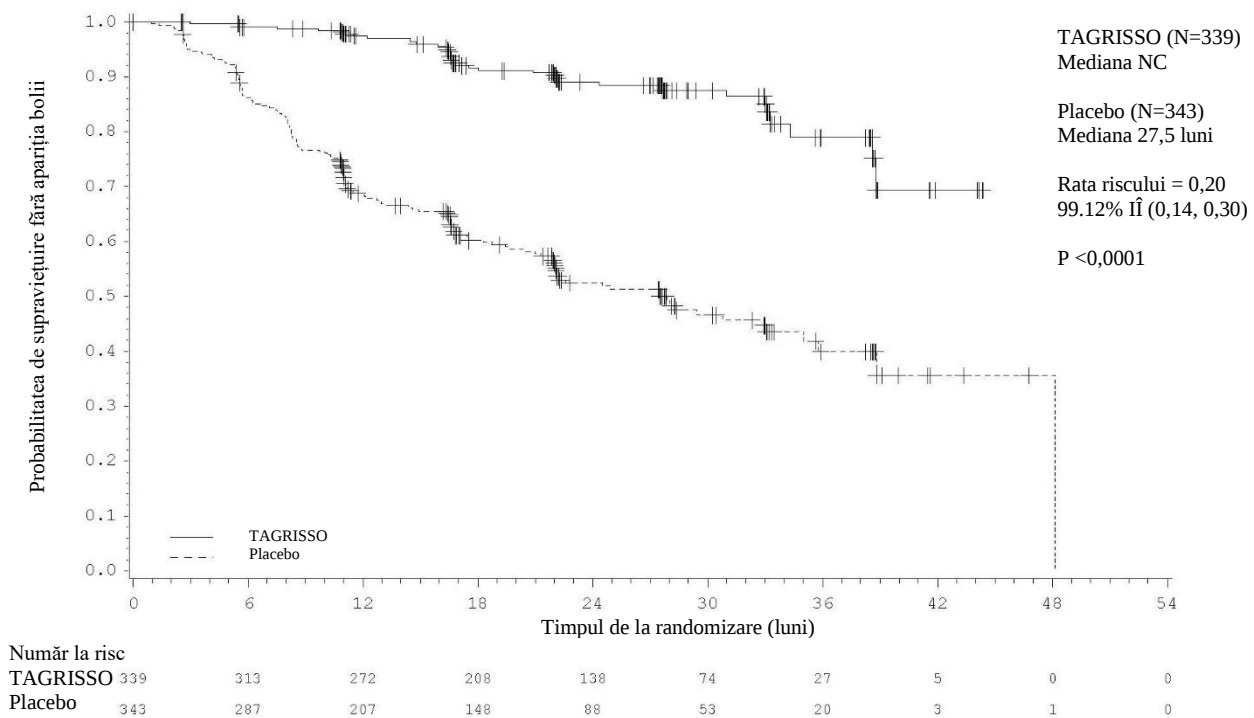
Analiza finală a SG (data limită de colectare a datelor [DCO]: 27 ianuarie 2023) a demonstrat o ameliorare semnificativă statistic a SG la pacienții tratați cu TAGRISSO comparativ cu pacienții tratați cu placebo, atât în populația în stadiul II-IIIa (100 evenimente SG [maturitate 21%]; RR= 0,49; ÎÎ 95,03%: 0,33, 0,73; valoarea $p=0,0004$) cât și în populația generală (IB-IIIa; 124 evenimente SG [maturitate 18%]; RR=0,49; ÎÎ 95,03%: 0,34, 0,70; valoarea $p < 0,0001$). Pentru ambele populații SG mediană nu a fost atinsă în niciun braț de tratament și ÎÎ 95% nu au putut fi determinate. Timpul median de urmărire a SG la toți pacienții a fost 59,9 luni (populația în stadiul II-IIIa) și 60,4 luni (populația în stadiul IB-IIIa) în brațul cu TAGRISSO și 56,2 luni (populația în stadiul II-IIIa) și 59,4 luni (populația în stadiul IB IIIa) în brațul cu placebo.

Figura 1. Grafic Kaplan-Meier de supraviețuire fără apariția bolii la pacienții în stadiul II-IIIa, conform evaluării investigatorilor



+ date cenzurate.
 Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.
 NC = Nu a putut fi calculat.

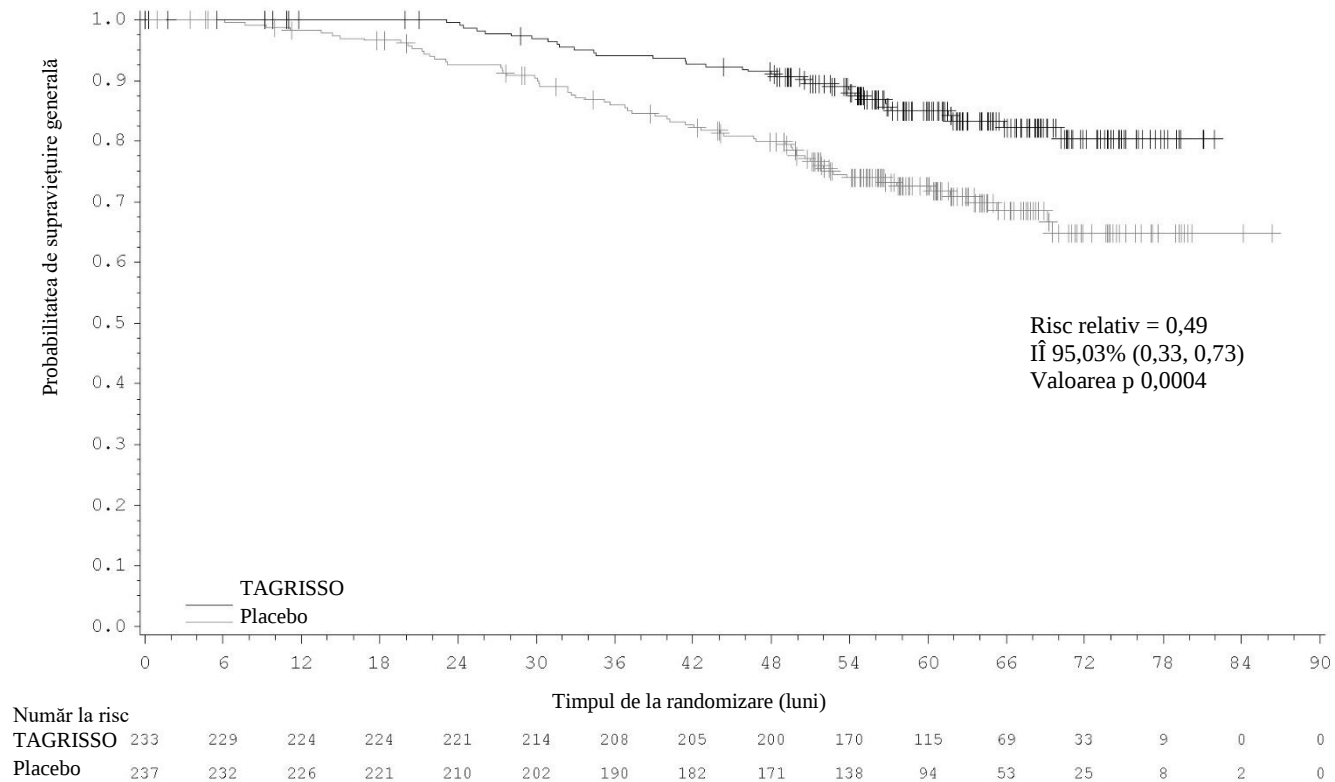
Figura 2. Grafic Kaplan-Meier de supraviețuire fără apariția bolii la pacienții în stadiul IB-IIIa (populația generală), conform evaluării investigatorilor



+ date cenzurate.
 Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.
 NC = Nu a putut fi calculat.

Beneficiul TAGRISSO comparativ cu placebo pentru DFS a fost similar în toate subgrupurile predefinite care au fost analizate, inclusiv în funcție de rasă, vârstă, sex și tipul mutației EGFR (Ex19del sau L858R).

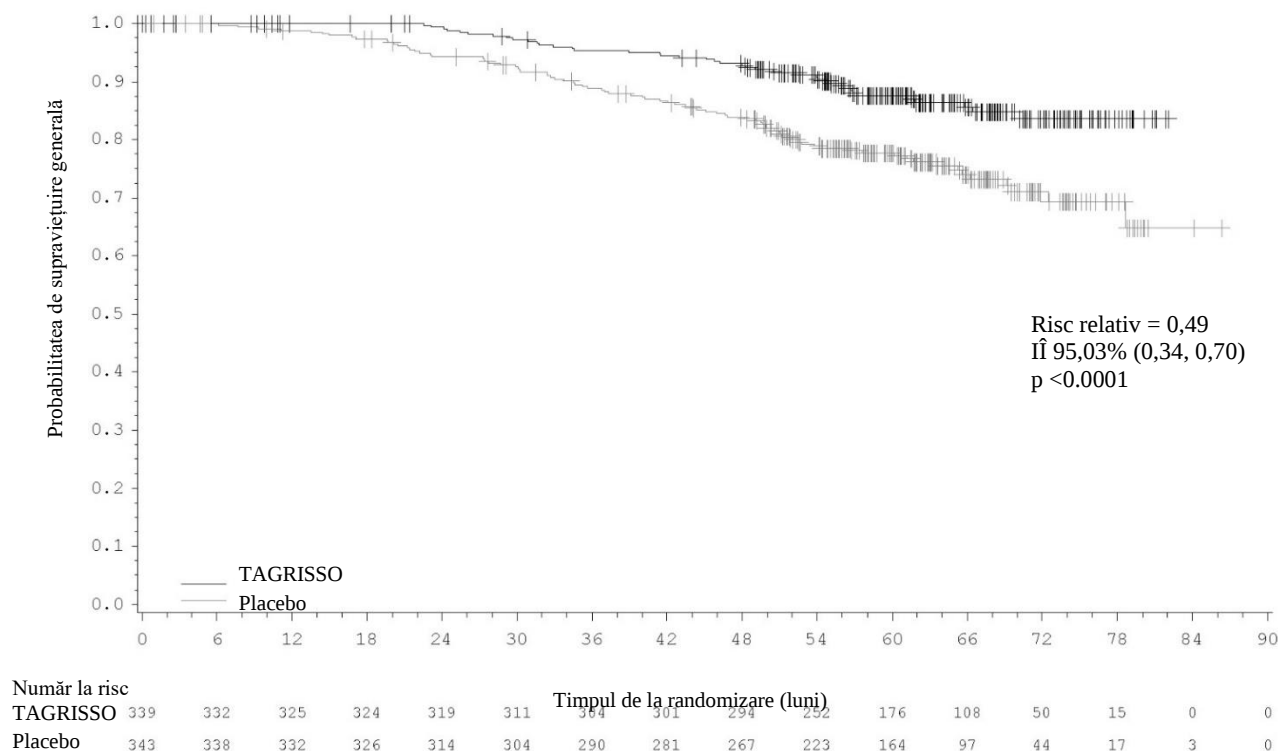
Figura 3. Grafic Kaplan-Meier de supraviețuire generală la pacienții în stadiul II-III A



+ Date cenzurate.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

Figura 4. Curba Kaplan-Meier de supraviețuire generală la pacienții în stadiul IB-IIIa (populație generală)



+ Date cenzurate.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

O analiză exploratorie a DFS la nivel SNC (timpul până la recidivă la nivel SNC sau deces) cu TAGRISSO comparativ cu placebo a arătat o RR de 0,18 (95% ÎI: 0,10, 0,33; p <0,0001) pentru populația generală (stadiul IB-IIIa).

Rezultatele raportate de pacienți

În ADAURA, calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate (HRQL) a fost evaluată cu ajutorul Chestionarului pentru evaluarea stării de sănătate, versiunea 2, forma prescurtată (36) (SF-36v2). SF-36v2 a fost furnizat pacienților la 12 săptămâni, 24 de săptămâni și apoi la intervale de 24 de săptămâni față de momentul randomizării până la finalizarea sau întreruperea tratamentului. În general, HRQL s-a menținut în ambele grupuri pe o perioadă de până la 30 de luni, iar 70% dintre pacienții din stadiul II-IIIa nu au prezentat nicio deteriorare importantă clinic a componentei fizice a SF-36 sau deces (70% vs 76% pentru TAGRISSO vs placebo) sau a componentei mentale a SF-36 sau deces (70% vs 71% pentru TAGRISSO vs placebo).

Pacienți cu NSCLC în stadiu local avansat, nerezecabil și mutație EGFR pozitivă – LAURA

Eficacitatea și siguranța TAGRISSO în tratamentul pacienților cu NSCLC în stadiu local avansat, nerezecabil și mutație EGFR pozitivă, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină cu intenție curativă, au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (LAURA). Pacienții au fost tratați cu radio-chimioterapie administrată concomitent (CCRT) sau secvențial (SCRT), iar cel puțin 2 cicluri sau 5 doze săptămânale de chimioterapie cu compuși pe bază de platină și o doză totală de radiații de 60 Gy $\pm$ 10% (de la 54 Gy până la 66 Gy) trebuiau finalizate într-o perioadă $\leq$ 6 săptămâni înainte de randomizare. Probele de țesut tumoral de la pacienți trebuiau să prezinte mutație EGFR, fie deleția în exonul 19, fie mutație

L858R în exonul 21, identificată la testarea în laboratorul central sau local, folosind un test autorizat/aprobat.

Pacienții au fost randomizați (2:1) pentru a primi tratament cu TAGRISSO 80 mg oral, o dată pe zi (n=143) sau placebo (n=73). Randomizarea a fost stratificată în funcție de strategia anterioară de radio-chimioterapie (CCRT vs SCRT), stadiul tumoral înainte de radio-chimioterapie (IIIA vs IIIB/IIIC) și în funcție de cohorta din China. Pacienții au continuat să primească tratamentul din studiu până la apariția intoleranței sau confirmarea progresiei bolii. Trecerea din grupul cu placebo la TAGRISSO a fost permisă în cazul progresiei bolii.

Obiectivul primar de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de comitetul central independent (*Blinded Independent Central Review*, BICR). Alte obiective de eficacitate au fost SG și SFP la nivel SNC, determinate de medicul specialist neurolog cu competență în imagistică din BICR.

Caracteristicile demografice și clinice de la momentul inițial în populația generală au fost: vârsta mediană de 63 de ani (interval 36-84 de ani), vârsta ≥ 75 de ani (13%), femei (61%), rasă asiatică (82%), rasă caucaziană (14%), nefumători (70%). Statusul de performanță OMS de la momentul inițial a fost 0 (51%) sau 1 (49%); 35% dintre pacienți au prezentat NSCLC în stadiul IIIA, 49% în stadiul IIIB și 16% stadiul IIIC. Referitor la statusul mutației EGFR, 54% au fost deleții în exonul 19 și 45% au fost mutații L858R în exonul 21. Înainte de randomizare, 89% dintre pacienți au primit CCRT și 11% au primit SCRT. Toți pacienții au primit chimioterapie cu compuși pe bază de platină (55% chimioterapie pe bază de carboplatină și 44% chimioterapie pe bază de cisplatină). Doza mediană totală de radiații a fost 60 Gy pentru pacienții din ambele brațe de tratament.

Tratamentul cu TAGRISSO administrat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină a determinat îmbunătățire semnificativă statistic a SFP comparativ cu placebo (maturitate 56%; ÎI 95%: 0,10 – 0,24; $P < 0,001$, mediană de 39,1 luni și, respectiv, 5,6 luni).

Conform protocolului, toți pacienții au efectuat un examen imagistic cu rezonanță magnetică nucleară (RMN) la nivel cerebral și toți, mai puțin unul, au avut programate examene RMN la nivel cerebral în timpul tratamentului. O proporție redusă de pacienți din grupul cu TAGRISSO au prezentat leziuni noi la nivelul SNC, conform evaluării medicului neurolog cu competență imagistică, comparativ cu pacienții din grupul cu placebo (17/143 [12%] și, respectiv, 26/73 [36%]).

La momentul analizei intermediare pentru SG (DCO: 5 ianuarie 2024) nu a fost atinsă semnificația statistică.

Cincizeci din 62 de pacienți (80,6%) din grupul care a primit placebo au fost tratați cu TAGRISSO după confirmarea progresiei bolii de BICR.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul LAURA sunt prezentate în Tabelul 4, iar reprezentarea Kaplan-Meier a SFP este prezentată în Figura 5.

Tabelul 4. Rezultate de eficacitate din studiul LAURA

Parametru de eficacitate	TAGRISSO (N=143)	Placebo (N=73)
Supraviețuirea fără progresia bolii^a		
Numărul (%) de evenimente	57 (40)	63 (86)

Parametru de eficacitate	TAGRISSO (N=143)	Placebo (N=73)
SFP mediană, luni (ÎÎ 95%)	39,1 (31,5; NC)	5,6 (3,7; 7,4)
RR (ÎÎ 95%); valoarea P	0,16 (0,10; 0,24); P<0,001	
Supraviețuirea globală		
Numărul (%) de decese	28 (20)	15 (21)
SG mediană, luni (ÎÎ 95%)	54,0 (46,5; NC)	NC (42,1; NC)
RR (ÎÎ 95%); valoarea P	0,81 (0,42; 1,56); P=0,530 ^a	

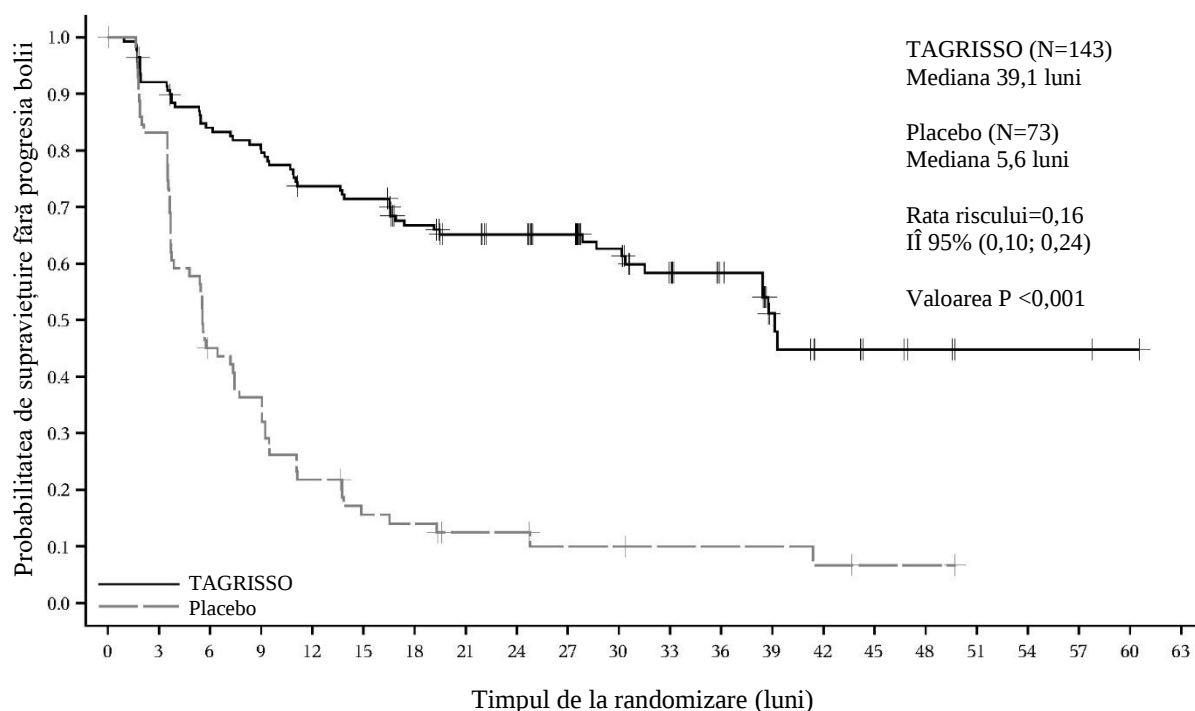
RR= Rata riscului; ÎÎ= Interval de încredere, NC= Nu a putut fi calculat

Rezultatele SFP evaluate de BICR.

Timpul median de monitorizare pentru SFP la toți pacienții a fost 22,0 luni în grupul tratat cu TAGRISSO și 5,6 luni în grupul cu placebo.

^a Ajustată pentru o analiză intermediară (maturitatea datelor 20%) unde a fost necesară o valoare p <0,000036, pentru atingerea semnificației statistice.

Figura 5. Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii evaluată de BICR în studiul LAURA



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

+ Date cenzurate.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

Pacienți cu NSCLC local avansat sau metastatic și mutație EGFR pozitivă, fără tratament anterior

FLAURA - Monoterapie

Eficacitatea și siguranța TAGRISSO în tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat și mutație EGFR pozitivă, pentru care nu este indicată intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie, precum și la pacienții cu NSCLC metastatic, fără tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat, au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ (FLAURA). Pe probele de țesut tumoral de la pacienți a fost necesară prezența uneia sau a două mutații frecvente EGFR, cunoscute ca fiind asociate cu sensibilitatea la TKI EGFR (Ex19del sau L858R), identificate la testarea în laboratorul local sau central.

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru tratament cu TAGRISSO (n=279, 80 mg oral, o dată pe zi) sau comparator TKI EGFR (n=277; gefitinib 250 mg oral o dată pe zi sau erlotinib 150 mg oral o dată pe zi). Randomizarea a fost stratificată în funcție de tipul mutației EGFR (Ex19del sau L858R) și de rasă (asiatică sau non-asiatică). Pacienții au primit medicația de studiu până la apariția intoleranței la tratament sau dacă investigatorul a considerat că pacientul nu mai avea niciun beneficiu clinic. Pentru pacienții din grupul cu comparator TKI EGFR, la progresia bolii, a fost permisă schimbarea tratamentului cu TAGRISSO în regim deschis, dacă testarea probelor tumorale a fost pozitivă pentru mutația T790M. Măsura de evaluare a obiectivului primar a fost SFP evaluată de investigator.

Caracteristicile demografice și clinice la momentul inițial pentru populația generală de studiu au fost: vârsta mediană 64 de ani (interval 26-93 ani), ≥ 75 ani (14%), femei (63%), caucazieni (36%), asiatici (62%), nefumători (64%), status de performanță OMS 0 sau 1 (100%), metastaze osoase (36%), metastaze viscerale extra-toracice (35%), metastaze la nivelul SNC (21%, identificate prin prezența leziunilor cerebrale la momentul inițial, istoric medical și/sau intervenție chirurgicală anterior și/sau radioterapie efectuată anterior pentru metastaze cerebrale).

TAGRISSO a demonstrat îmbunătățirea semnificativă clinic și statistic a SFP comparativ cu grupul cu TKI EGFR (mediană 18,9 luni și, respectiv, 10,2 luni, RR=0,46, 95% ÎI: 0,37, 0,57; $P<0,0001$). Rezultatele de eficacitate din studiul FLAURA în funcție de evaluarea investigatorilor sunt sumarizate în Tabelul 5, iar graficul Kaplan-Meier pentru SFP este prezentat în Figura 6. Analiza finală privind SG (maturitate 58%), a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic cu o RR de 0,799 (95,05% ÎI: 0,641, 0,997) și o creștere semnificativă din punct de vedere clinic a supraviețuirii generale mediane la pacienții randomizați cu TAGRISSO față de comparatorul TKI EGFR (Tabelul 5 și Figura 7). O pondere mai mare de pacienți tratați cu TAGRISSO au supraviețuit la 12, 18, 24 și 36 luni (89%, 81%, 74% și, respectiv, 54%) comparativ cu pacienții tratați cu TKI EGFR (83%, 71%, 59% și, respectiv, 44%). Analiza datelor după progresia bolii și a măsurilor de evaluare a demonstrat că beneficiul privind SFP a fost păstrat prin liniile ulterioare de tratament.

Tabelul 5. Rezultatele de eficacitate din studiul FLAURA la evaluarea investigatorilor

Parametrul de eficacitate	TAGRISSO (N=279)	Comparator TKI EGFR (gefitinib sau erlotinib) (N=277)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Număr de evenimente (maturitate 62%)	136 (49)	206 (74)

SPF mediană, luni (95% ÎÎ)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
RR (95% ÎÎ); valoare p	0,46 (0,37, 0,57); P<0,0001	
Supraviețuirea globală		
Număr de decese, (maturitate 58%)	155 (56)	166 (60)
SG mediană, luni (95% ÎÎ)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
RR (95,05% ÎÎ); valoare p	0,799 (0,641, 0,997); P=0,0462 ^a	
Rata răspunsului obiectiv ^{*b}		
Număr de răspunsuri (n), rata răspunsului (95% ÎÎ)	223 80% (75, 85)	210 76% (70, 81)
Raportul cotelor (95% ÎÎ); valoare p	1,3 (0,9, 1,9); P=0,2421	
Durata răspunsului (DoR)*		
DoR mediană, luni (95% ÎÎ)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
A doua perioadă de SFP după inițierea terapiei ulterioare (SFP2)		
Număr de pacienți cu a doua progresie (%)	73 (26)	106 (38)
SFP2 mediană, luni (95% ÎÎ)	NC (23,7, NC)	20,0 (18,0, NC)
RR (95% ÎÎ); valoare p	0,58 (0,44, 0,78); P=0,0004	
Timpul de la randomizare până la prima terapie ulterioară sau până la deces (TFST)		
Număr de pacienți care au avut prima terapie ulterioară sau au decedat (%)	115 (41)	175 (63)
TFST median, luni (95% ÎÎ)	23,5 (22,0, NC)	13,8 (12,3, 15,7)
RR (95% ÎÎ); valoare p	0,51 (0,40, 0,64); P<0,0001	

Timpul de la randomizare până la a doua terapie ulterioară sau până la deces (TSST)		
Număr de pacienți care au avut a doua terapie ulterioară sau au decedat (%)	75 (27)	110 (40)
TSST median, luni (95% ÎI)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
RR (95% ÎI); valoare p	0,60 (0,45, 0,80); P=0,0005	

RR=Rata riscului; ÎI=Interval de încredere, NC=Nu a putut fi calculat

Rezultatele SFP, RRO, DoR și SFP2 se bazează pe evaluarea investigatorilor conform criteriilor RECIST.

*Pe baza răspunsului neconfirmat.

Timpul median de urmărire a fost 15,0 luni pentru pacienții în tratament cu TAGRISSO și 9,7 luni pentru pacienții în tratament cu comparatorul TKI EGFR.

Timpul mediu de urmărire a supraviețuirii a fost de 35,8 luni pentru pacienții în tratament cu TAGRISSO și 27,0 luni pentru pacienții în tratament cu comparatorul TKI EGFR.

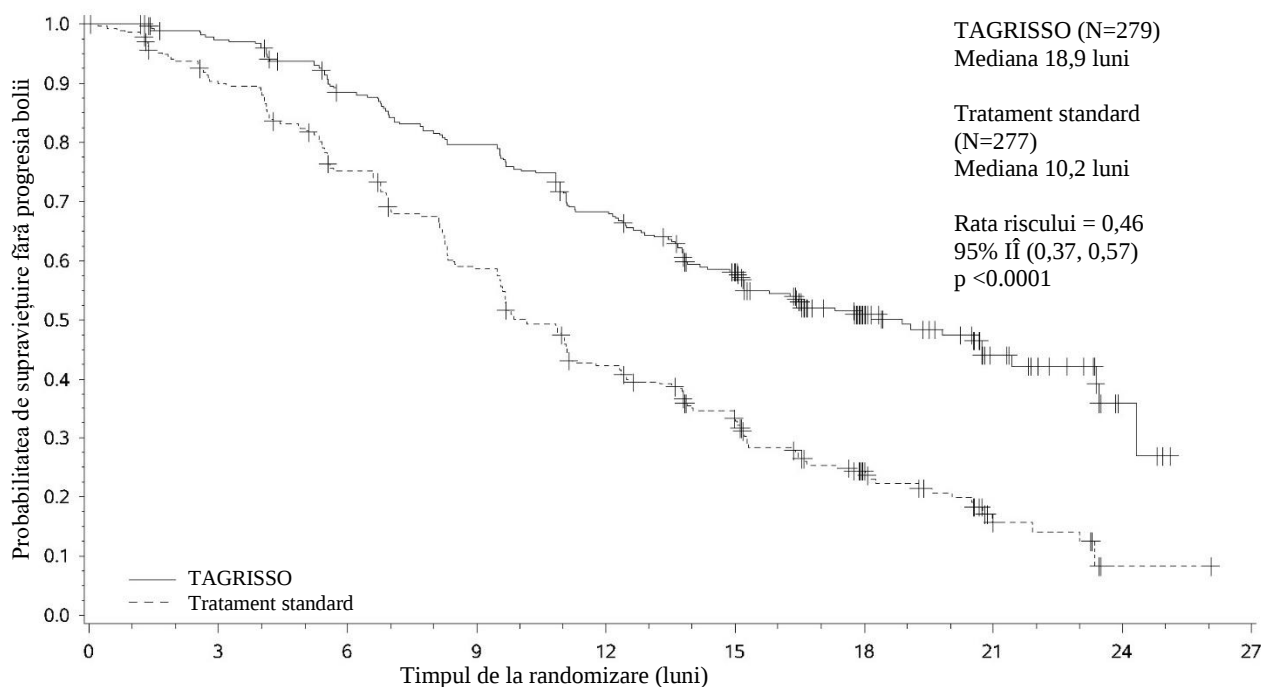
Rezultatele SFP, RRO, DoR, SFP2, TFST și TSST sunt din DCO 12 Iunie 2017. Rezultatele SG sunt din DCO 25 Iunie 2019.

RR<1 favorizează TAGRISSO, Raportul cotelor >1 favorizează TAGRISSO.

^a Ajustată pentru o analiză intermediară, în care a fost nevoie de maturitatea datelor 25% și o valoare p <0,0495 pentru atingerea semnificației statistice.

^b Rezultatele RRO în urma revizuirii BICR, care nu cunoștea alocarea tratamentului au fost similare cu cele raportate prin evaluarea investigatorilor; RRO în funcție de evaluarea BICR a fost 78% (95% ÎI: 73, 83) pentru TAGRISSO și 70% (95% ÎI: 65, 76) pentru comparatorul TKI EGFR.

Figura 6. Grafic Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresia bolii, conform evaluării investigatorilor din studiul FLAURA

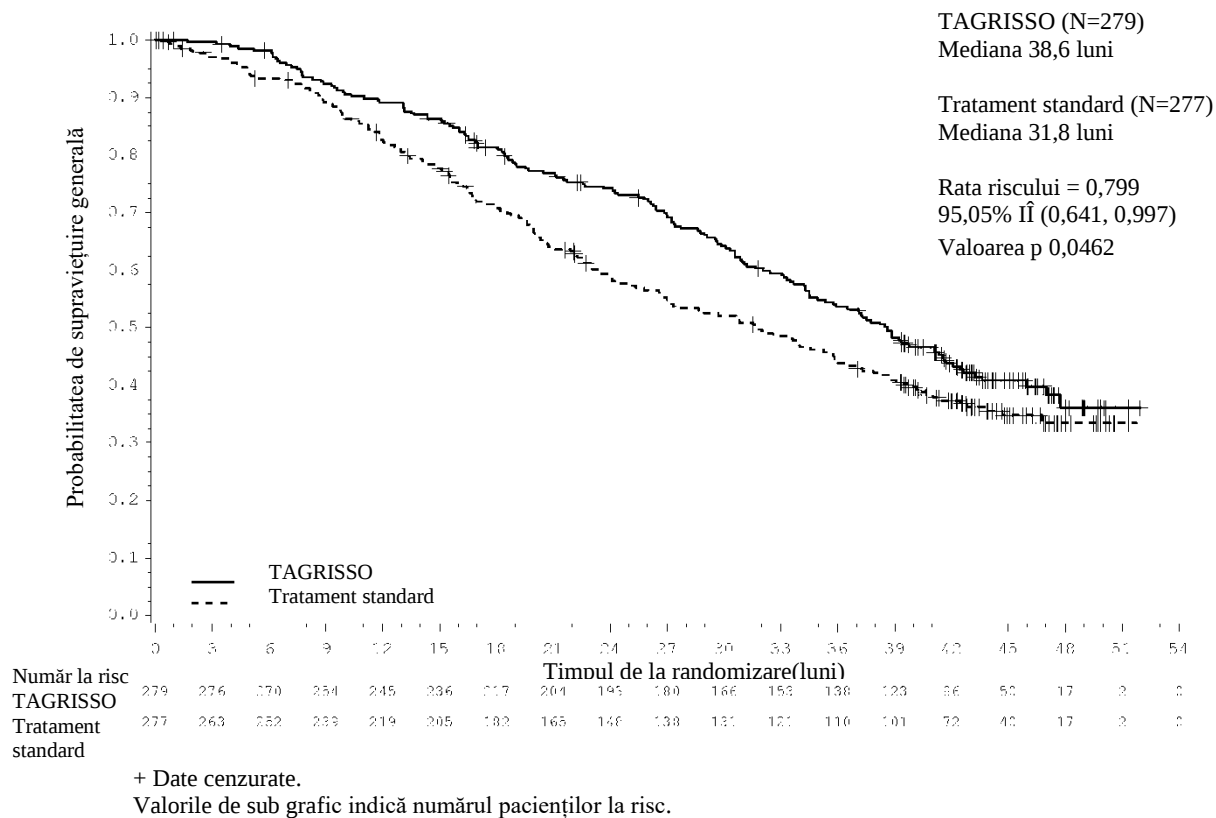


Număr la risc									
TAGRISSO	279	262	233	210	178	139	71	26	4
Tratament standard	277	239	197	152	107	78	37	10	2

+ Date cenzurate.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

Figura 7. Grafic Kaplan-Meier de supraviețuire generală în FLAURA



Beneficiul SFP asociat cu TAGRISSO comparativ cu TKI EGFR ales ca și comparator a fost similar în toate grupurile predefinite analizate, inclusiv etnie, vârstă, sex, istoric de fumat, statusul metastazelor cerebrale la începerea studiului și tipul mutației EGFR (deleția exonului 19 sau L858R).

Date de eficacitate asupra metastazelor de la nivelul SNC din studiul FLAURA

Pacienții cu metastaze la nivelul SNC, care nu au necesitat tratament cu corticosteroizi și aveau status neurologic stabil cel puțin două săptămâni după finalizarea terapiei finale au fost eligibili pentru randomizare în studiul FLAURA. Din 556 de pacienți, pentru 200 au fost disponibile rezultate imagistice cerebrale la momentul inițial. Evaluarea acestor rezultate imagistice din partea comitetului central independent (Blinded Independent Central Review, BICR) care nu cunoștea alocarea tratamentului a determinat formarea unui subgrup cu 128/556 (23%) pacienți cu metastaze la nivelul SNC și aceste date sunt prezentate în Tabelul 6. În studiul FLAURA, rezultatele de eficacitate la nivelul SNC în funcție de criteriile RECIST v1.1 au demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP SNC (RR=0,48, 95% ÎI 0,26, 0,86; P=0,014).

Tabelul 6. Eficacitatea SNC în funcție de evaluarea comitetului independent la pacienții cu metastaze cerebrale identificate imagistic la momentul inițial în studiul FLAURA

Parametrul de eficacitate	TAGRISSO N=61	Comparatorul TKI EGFR (gefitinib sau erlotinib) N=67
Supraviețuirea fără progresie la		

nivelul SNC^a		
Număr de evenimente (%)	18 (30)	30 (45)
SFP SNC mediană, luni (95% ÎI)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)
RR (95% ÎI); valoare p	0,48 (0,26, 0,86); P=0,014	
Supraviețuirea fără progresia bolii la nivel SNC și supraviețuirea la 6 luni (%) (95% ÎI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Supraviețuirea fără progresia bolii la nivel SNC și supraviețuirea la 12 luni (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

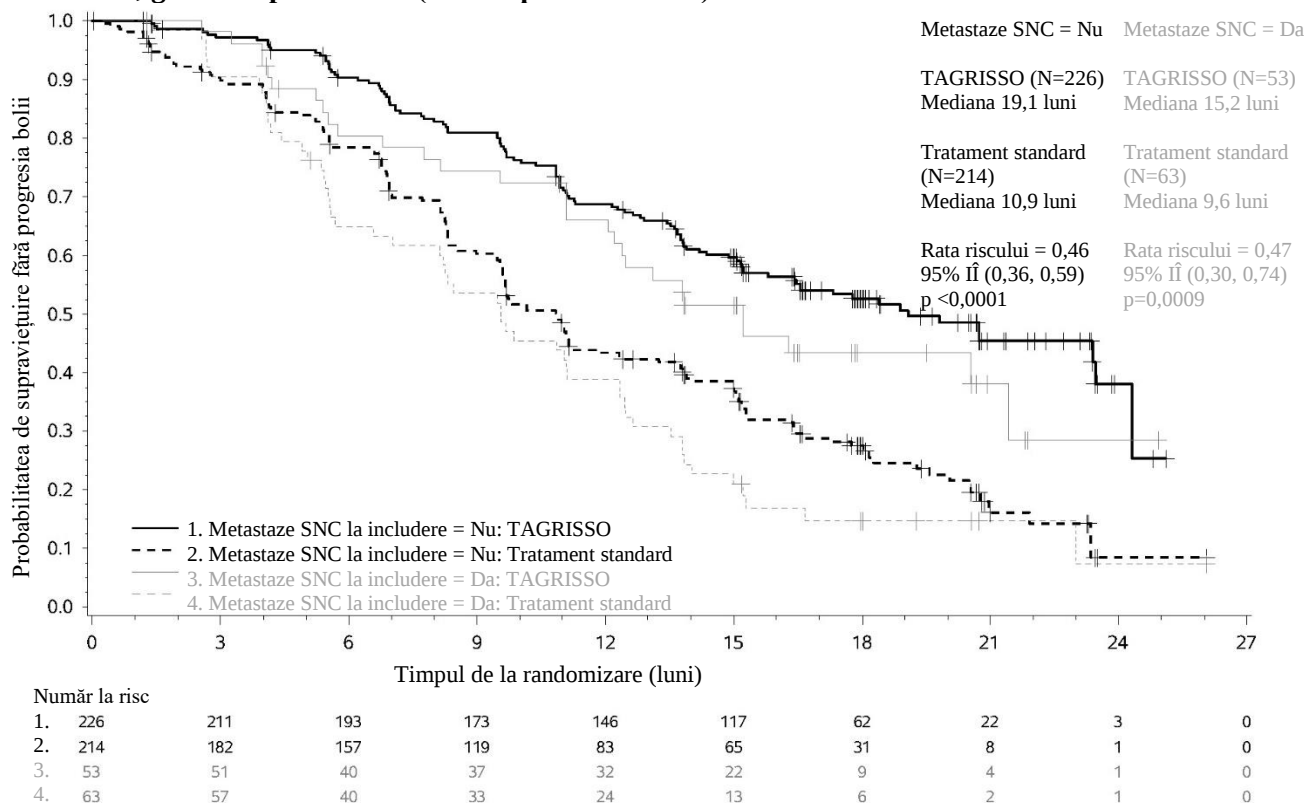
RR=Rata riscului; ÎI=Interval de încredere, NC=Nu a putut fi calculat

RR< 1 favorizează TAGRISSO, Raportul cotelor >1 favorizează TAGRISSO

^aSFP SNC pe baza criteriilor RECIST v1.1, la evaluarea comitetului central independent (leziuni SNC măsurabile sau nemăsurabile evaluate inițial de comitetul central independent care nu cunoștea alocarea tratamentului) n=61 pentru TAGRISSO și n=67 pentru comparatorul TKI EGFR; răspunsurile sunt neconfirmate.

În studiul FLAURA, pentru analiza SFP a fost format un subgrup pre-specificat în funcție de statusul metastazelor SNC (identificate în funcție de localizarea leziunilor SNC la momentul inițial, istoric medical și/sau intervenție chirurgicală anterior și/sau radioterapie anterior pentru metastaze SNC) la includerea în studiu, iar rezultatele sunt prezentate în Figura 8. Indiferent de statusul leziunilor SNC la includerea în studiu, pacienții din grupul cu TAGRISSO au prezentat un beneficiu de eficacitate față de cei din grupul cu comparator TKI EGFR și au fost mai puțini pacienți cu leziuni noi SNC în grupul cu TAGRISSO comparativ cu grupul cu TKI EGFR (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] comparativ cu TKI EGFR, 34/277 [12,3%]). Într-un subset de pacienți fără leziuni SNC la momentul inițial, a apărut un număr mai mic de leziuni SNC noi în grupul cu TAGRISSO comparativ cu grupul cu TKI EGFR (7/226 [3,1%] vs. 15/214 [7,0%]).

Figura 8. SFP globală în funcție de evaluarea investigatorilor și statusul metastazelor la intrarea în studiu, grafic Kaplan-Meier (set complet de analiză) în FLAURA



+ Date cenzurate.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

Rezultate raportate de pacienți

Simptomele raportate de pacienți și HRQOL au fost colectate electronic cu ajutorul EORTC QLQ-C30 și a modului acestuia pentru cancer pulmonar (EORTC QLQ-LC13). LC13 a fost administrat inițial o dată pe săptămână în primele 6 săptămâni, apoi din 3 în 3 săptămâni înainte și după progresia bolii. C30 a fost evaluat din 6 în 6 săptămâni înainte și după progresia bolii. La momentul inițial nu au fost observate diferențe între TAGRISSO și comparatorul TKI EGFR (gefitinib sau erlotinib) în ceea ce privește simptomele raportate de pacienți, funcția sau HRQL. În primele 9 luni, complianța a fost în general crescută ($\geq 70\%$) și similară în cele două grupuri.

Analiza simptomelor principale din cancerul pulmonar

Datele colectate de la momentul inițial pe o perioadă de până la 9 luni au arătat îmbunătățirea similară a cinci dintre simptomele principale pre-specificate raportate de pacienți (tuse, dispnee, durere toracică, fatigabilitate și pierderea apetitului alimentar) în grupurile cu TAGRISSO și comparator TKI EGFR, iar ameliorarea simptomelor de tuse a atins pragul stabilit pentru relevanța clinică. Până în luna 9 nu au fost diferențe semnificative clinic în ceea ce privește simptomele raportate de pacienți între grupurile cu TAGRISSO și comparator TKI EGFR (evaluate în funcție de o diferență ≥ 10 puncte).

Analiza privind îmbunătățirea HRQL și funcției fizice

Ambele grupuri de studiu au raportat îmbunătățiri similare în cele mai multe domenii funcționale și statusul global de sănătate/HRQL, indicând faptul că starea generală de sănătate a pacienților s-a îmbunătățit. Până în luna 9, nu au existat diferențe semnificative între TAGRISSO și comparatorul TKI EGFR în ceea ce privește funcționalitatea și HRQL.

FLAURA2 – Asociere terapeutică

Eficacitatea și siguranța TAGRISSO administrat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină pentru tratamentul pacienților cu NSCLC avansat local sau metastatic cu mutație pozitivă EGFR fără tratament sistemic anterior pentru boala în stadiu avansat, au fost demonstrate într-un studiu randomizat, în regim deschis, cu comparator activ (FLAURA2). Probele de țesut tumoral de la pacienți trebuiau să prezinte una dintre cele două mutații frecvente EGFR cunoscute ca fiind asociate cu sensibilitatea la TKI EGFR (Ex19del sau L858R), conform rezultatelor testelor efectuate local sau central.

Pacienții au fost randomizați (1:1) în unul dintre următoarele brațe de tratament:

- TAGRISSO (80 mg) administrat oral o dată pe zi în asociere cu pemetrexed (500 mg/m²) și cisplatină (75 mg/m²) sau carboplatină (AUC5) la alegerea investigatorului, administrate intravenos în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile, timp de 4 cicluri, urmate de TAGRISSO (80 mg) administrat oral o dată pe zi și pemetrexed (500 mg/m²) administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni (n=279)
- TAGRISSO (80 mg) administrat oral o dată pe zi (n=278)

Randomizarea a fost stratificată în funcție de rasă (chineză/asiatică, altă origine decât chineză/asiatică și altă origine decât asiatică), statusul de performanță OMS (0 sau 1) și metoda de testare a țesutului biopsiat (central sau local). Pacienților li s-a administrat medicația de studiu până la apariția intoleranței la tratament sau până când investigatorul a decis că pacientul nu mai prezintă beneficii clinice.

Obiectivul principal a fost SFP determinată de investigator conform RECIST 1.1, iar obiectivul secundar important a fost SG.

Caracteristicile demografice și clinice inițiale ale populației globale din studiu au fost: vârsta mediană de 61 de ani (interval 26-85 ani), vârsta ≥ 75 de ani (8%), femei (61%), rasă asiatică (64%), rasă caucaziană (28%), nefumători (66%). Statusul de performanță OMS la momentul inițial a fost 0 (37%) sau 1 (63%); 98,7% au avut predominant rezultat histologic de adenocarcinom. Dintre pacienții cu stadiul metastatic, 49% au avut metastaze osoase, 53% au avut metastaze extra-toracice și 20% au avut metastaze hepatice. Patruzeci și unu la sută (41%) dintre pacienți au prezentat metastaze ale SNC (identificate de investigator pe baza leziunilor SNC la momentul inițial, istoricului medical și/sau intervențiilor chirurgicale și/sau radioterapiei realizate anterior pentru metastaze SNC). În ceea ce privește tipul mutației EGFR a tumorii în momentul randomizării, 60,5% erau deleții ale exonului 19 și 38,2% au fost mutații L858R ale exonului 21; 0,7% din pacienți au prezentat tumori cu ambele tipuri de mutații, deleții ale exonului 19 și mutații L858R ale exonului 21.

TAGRISO administrat în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP comparativ cu TAGRISO în monoterapie. Beneficiul SFP s-a menținut în toate subgrupurile analizate. La momentul celei de a doua analize intermediare pentru SG (DCO 8 ianuarie 2024), semnificația statistică nu a fost atinsă.

Rezultatele privind eficacitatea din FLAURA2, conform evaluării investigatorului, sunt prezentate în Tabelul 7, graficul Kaplan-Meier pentru SFP este prezentat în Figura 9 și graficul Kaplan-Meier pentru SG este prezentat în Figura 10.

Tabelul 7. Rezultate privind eficacitatea conform evaluării investigatorilor în studiul FLAURA2

<u>Parametrul de eficacitate</u>	<u>TAGRISO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (N=279)</u>	<u>TAGRISO (N=278)</u>
<u>Supraviețuire fără progresia bolii</u>		
<u>Numărul (%) de evenimente</u>	<u>120 (43)</u>	<u>166 (60)</u>
<u>SFP mediană, luni (95% ÎÎ)^a</u>	<u>25,5 (24,7, NC)</u>	<u>16,7 (14,1, 21,3)</u>
<u>RR (95% ÎÎ); valoare p</u>	<u>0,62 (0,49, 0,79); P<0,0001</u>	
<u>Supraviețuire generală</u>		
<u>Numărul (%) de decese</u>	<u>100 (36)</u>	<u>126 (45)</u>
<u>SG mediană, luni (95% ÎÎ)</u>	<u>NC (38,0, NC)</u>	<u>36,7 (33,2, NC)</u>
<u>RR (95% ÎÎ); valoare p</u>	<u>0,75 (0,57, 0,97); P=0,0280^b</u>	

RR=rata riscului; ÎÎ=interval de încredere; NC=nu a putut fi calculat
SFP, pe baza evaluării investigatorilor, conform criteriilor RECIST.

Perioada mediană de urmărire pentru SFP pentru toți pacienții a fost de 19,5 luni în brațul cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină și de 16,5 luni în brațul cu TAGRISSO în monoterapie. Rezultatele SFP sunt de la DCO din 3 aprilie 2023 (maturitate 51%). Rezultatele SG sunt de la DCO din 8 ianuarie 2024 (maturitate 41%).

^aRezultatele SFP determinate de BICR au fost în concordanță cu cele raportate prin evaluarea investigatorilor.

^bPe baza analizei secundare intermediare (maturitate 41%), o valoare $p < 0,000001$ a fost necesar să obțină semnificație statistică.

Figura 9. Grafic Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresia bolii conform evaluării investigatorului în studiul FLAURA2

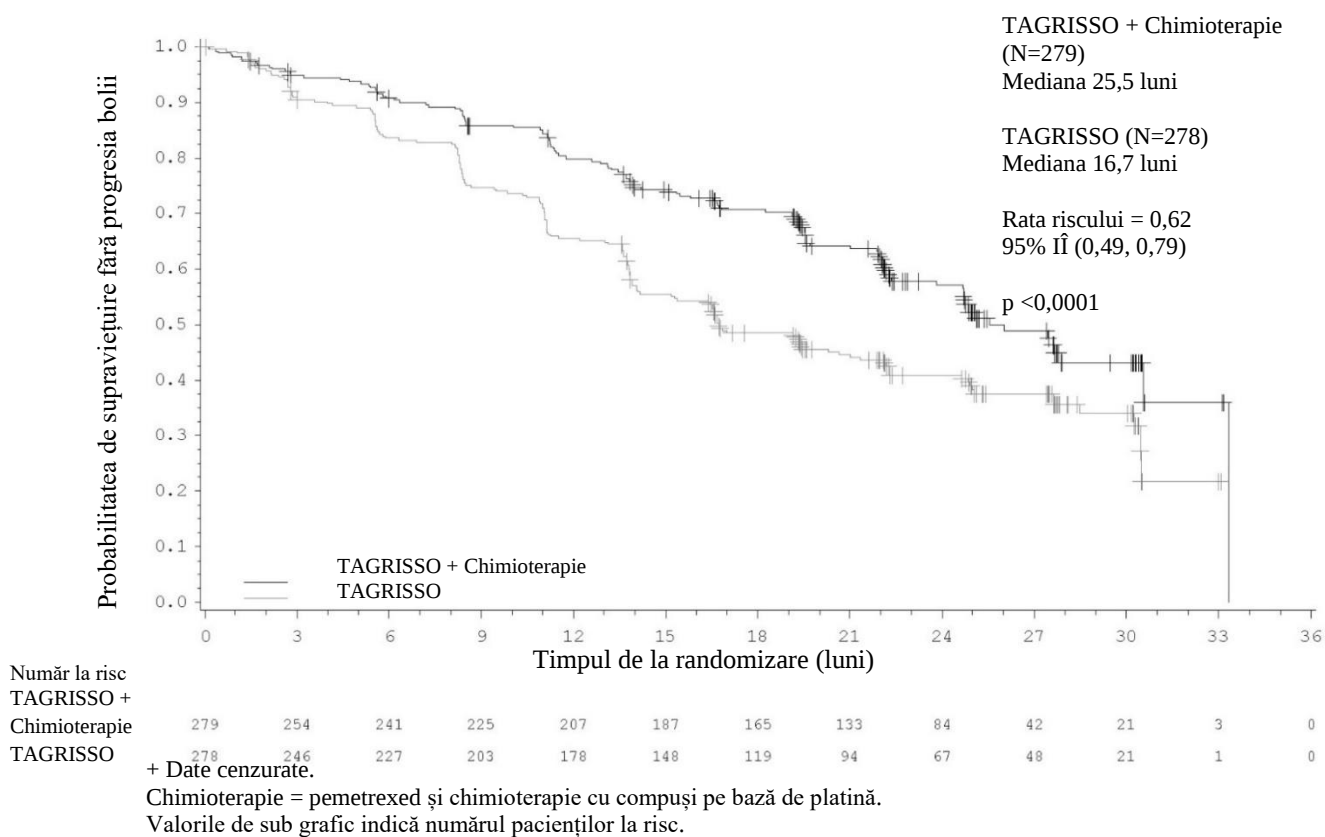
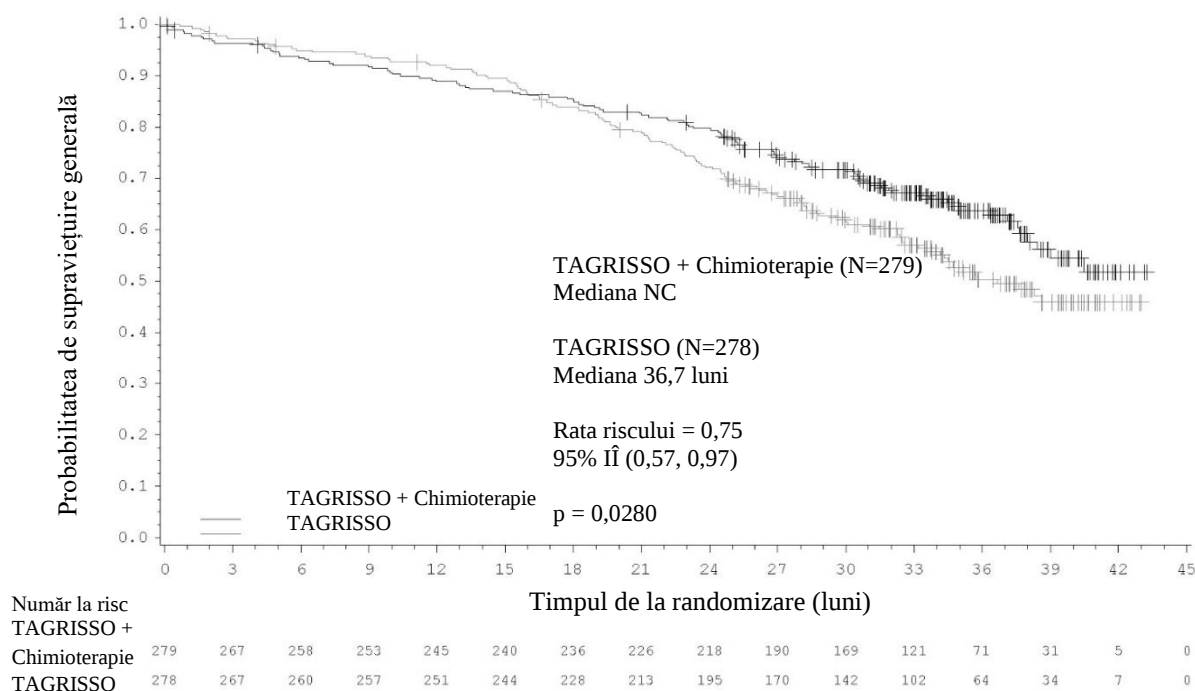


Figura 10. Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală în studiul FLAURA2



+ Date cenzurate.

Chimioterapie = pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

Rezultate de eficacitate la pacienții cu metastaze la nivel SNC din studiul FLAURA2

Pacienții cu metastaze asimptomatice la nivelul SNC, care nu necesitau tratament cu corticosteroizi și cu status neurologic stabil cel puțin două săptămâni după finalizarea terapiei definitive și a tratamentului cu corticosteroizi au fost eligibili pentru randomizare în studiul FLAURA2. Toți pacienții au avut disponibile evaluări imagistice cerebrale la momentul inițial. O evaluare a acestor examene imagistice de către BICR, care a utilizat criteriile RECIST modificate, a determinat un subgrup de 222/557 (40%) de pacienți cu leziuni SNC măsurabile și/sau nemăsurabile (cFAS) și alt subgrup de 78/557 (14%) pacienți cu leziuni SNC măsurabile (cEFR). Pe baza unei analize exploratorii, rata de răspuns la nivelul SNC a fost >65% în ambele brațe de tratament, cu o rată mai mare a răspunsului complet în grupul cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (59,3% dintre pacienți) comparativ cu TAGRISSO în monoterapie (43,3% dintre pacienți). DoR mediană nu a fost atinsă în grupul cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină și a fost de 26,2 luni în grupul cu TAGRISSO în monoterapie. În subgrupul cEFR, 47,5% dintre pacienții tratați cu TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină au avut răspuns complet la nivelul SNC, comparativ cu 15,8% din grupul cu TAGRISSO în monoterapie.

Pacienți cu NSCLC și mutație pozitivă T790M, cu tratament anterior – AURA3

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu TAGRISSO la pacienții cu NSCLC în stadiu local avansat sau metastatic, cu mutație pozitivă T790M, cu progresia bolii în timpul sau după terapia cu EGFR-TKI, au fost demonstrate într-un studiu clinic randomizat, deschis, controlat activ, de fază 3 (AURA3). Era obligatoriu ca toți pacienții incluși să aibă NSCLC cu mutație pozitivă EGFR T790M identificată înainte de randomizare prin testul de mutație cobas EGFR efectuat într-un laborator central. De asemenea, statusul mutației T790M a fost evaluat cu ajutorul ADNtc extras dintr-o probă

de plasmă prelevată în perioada de screening. Obiectivul primar de eficacitate a fost SFP evaluată de investigator. Alte măsuri suplimentare de eficacitate au inclus RRO, DoR și SG evaluate de investigator.

Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 (TAGRISSO: chimioterapie dublă cu compuși pe bază de platină) la TAGRISSO (n=279) sau chimioterapie dublă cu compuși pe bază de platină (n=140). Procesul de randomizare a fost stratificat în funcție de rasă (asiatică sau altă rasă decât cea asiatică). Pacienții din grupul cu TAGRISSO au primit tratament în doză orală de 80 mg zilnic până la apariția intoleranței sau până la decizia investigatorului, bazată pe faptul că tratamentul nu mai prezenta beneficii clinice pentru pacient. Chimioterapia a constat în pemetrexed 500 mg/m² în asociere cu carboplatină AUC5 sau pemetrexed 500 mg/m² în asociere cu cisplatină 75 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile, până la 6 cicluri. Pacienții fără progresia bolii după patru cicluri de terapie pe bază de compuși de platină puteau primi terapie de menținere cu pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile). Pacienților din grupul cu chimioterapie care au prezentat progresia bolii evidențiată radiologic (de către investigator și confirmată prin revizuire centralizată, independentă) li s-a oferit posibilitatea de a începe tratament cu TAGRISSO.

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial în populația generală au fost: vârsta mediană 62 de ani, ≥75 de ani (15%), femei (64%), rasă caucaziană (32%), rasă asiatică (65%), nefumători (68%), status de performanță OMS 0 sau 1 (100%). 54% dintre pacienți prezentau metastaze viscerale extra-toracice, inclusiv 34% la nivel SNC (identificate prin leziuni SNC la momentul inițial, istoric medical și/sau intervenții chirurgicale anterior și/sau radioterapie anterior pentru metastaze SNC) și 23% cu metastaze hepatice. Patruzeci și doi (42)% dintre pacienți au prezentat metastaze osoase.

AURA3 a demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP la pacienții tratați cu TAGRISSO comparativ cu chimioterapie. Rezultatele de eficacitate din AURA3 în funcție de evaluarea investigatorilor sunt prezentate pe scurt în Tabelul 8, iar graficul Kaplan-Meier pentru SFP este prezentat în Figura 11. Nu s-a observat o diferență semnificativă statistic între brațele de tratament la analiza finală a SG.

Tabelul 8. Rezultatele de eficacitate din AURA3 în funcție de evaluarea investigatorilor

Parametrul de eficacitate	TAGRISSO (N=279)	Chimioterapie (pemetrexed/ cisplatină sau pemetrexed/ carboplatină) (N=140)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Număr evenimente (% maturitate a datelor)	140 (50)	110 (79)
SFP mediană, luni (95% ÎÎ)	10,1 (8,3; 12)	4,4 (4,2; 5,6)
RR (95% ÎÎ); valoare p	0,30 (0,23; 0,41); p <0,001	
Supraviețuirea globală (SG) ^a		
Număr decese (% maturitate a datelor)	188 (67,4)	93 (66,4)
SG mediană, luni (95% ÎÎ)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
RR (95,56% ÎÎ); valoare p	0,87 (0,67; 1,13); p = 0,277	
Rata răspunsului obiectiv ^b		
Număr de răspunsuri, rata de răspuns (95% ÎÎ)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Raportul șanselor (95% ÎÎ); valoare p	5,4 (3,5; 8,5); p <0,001	
Durata răspunsului (DoR) ^b		
DoR mediană, luni (95% ÎÎ)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

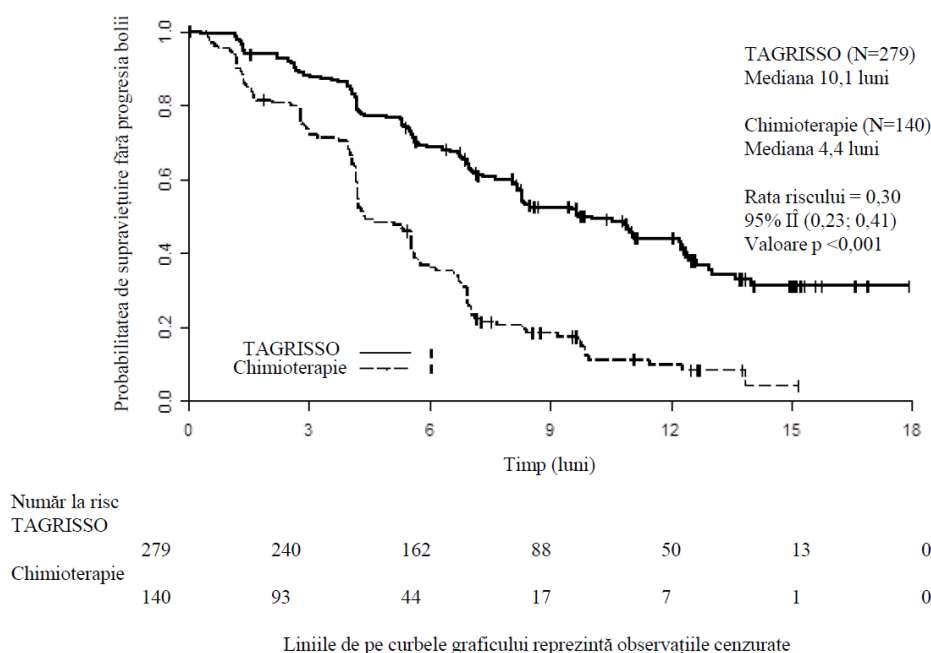
RR = Rata riscului; ÎI = Interval de încredere; NC = Nu a putut fi calculat; SG = Supraviețuirea globală

Toate rezultatele de eficacitate se bazează pe evaluarea investigatorilor conform criteriilor RECIST.

^a Analiza finală a datelor privind SG a fost realizată la 67% maturitate a datelor. ÎI pentru RR a fost ajustat pentru analizele intermediare anterioare. Analiza SG nu a fost ajustată în funcție de factorii potențiali de confuzie asociați tratamentului încrucișat (99 [71%] dintre pacienții din grupul cu chimioterapie au primit ulterior tratament cu osimertinib).

^b RRO și DoR au rezultat din evaluarea investigatorilor și au fost similare celor raportate prin intermediul BICR; RRO din evaluarea BICR a fost 64,9% [95% ÎI: 59,0; 70,5] pentru osimertinib și 34,3% [95% ÎI: 25,6; 42,8] pentru chimioterapie; DoR din evaluarea BICR a fost 11,2 luni (95% ÎI: 8,3; NC) pentru osimertinib și 3,1 luni (95% ÎI: 2,9; 4,3) pentru chimioterapie.

Figura 11. Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii conform evaluării investigatorilor din studiul AURA3



O analiză de sensibilitate a SFP a fost realizată de un BICR și a arătat o SFP mediană de 11,0 luni pentru TAGRISSO comparativ cu 4,2 luni pentru chimioterapie. Această analiză a demonstrat un efect similar al tratamentului (RR 0,28; 95% ÎI: 0,20; 0,38) cu cel rezultat din evaluarea investigatorilor.

Îmbunătățirea semnificativă clinic a SFP, cu valori ale RR mai mici de 0,50 în favoarea pacienților care au primit TAGRISSO comparativ cu cei cu chimioterapie, au fost observate constant în toate subgrupurile predefinite analizate, inclusiv în funcție de rasă, vârstă, sex, istoric de fumător și mutație EGFR (deleția exonului 19 și L858R).

Rezultate de eficacitate la pacienții cu metastaze la nivel SNC din studiul AURA3

În studiu au putut fi randomizați pacienți cu metastaze cerebrale stabile, asimptomatici, care nu necesitau corticoterapie pe o perioadă de cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea medicației de studiu. Rezultatele evaluării BICR asupra eficacității la nivel SNC pe baza criteriilor RECIST v1.1 într-un subgrup de 116/419 (28%) pacienți identificați cu metastaze SNC la examenul imagistic inițial sunt sumarizate în Tabelul 9.

Tabelul 9. Eficacitatea la nivel SNC conform evaluării BICR, la pacienții cu metastaze la nivel

SNC identificate la examenul imagistic cerebral inițial în studiul AURA3

Parametrul de eficacitate	TAGRISSO	Chimioterapie (pemetrexed/cisplatină sau pemetrexed/carboplatină)
Rata răspunsului obiectiv la nivelul SNC ^a		
Rata răspunsului la nivelul SNC % (n/N) (95% ÎÎ)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11% ,59%)
Raportul șanselor (95% ÎÎ); valoare p	5,1 (1,4; 21); P=0,015	
Durata răspunsului la nivelul SNC ^b		
DoR SNC mediană, luni (95% ÎÎ)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC, NC)
Rata controlului bolii la nivelul SNC		
Rata controlului bolii la nivelul SNC % (n/N) (ÎÎ 95%)	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Raportul șanselor (95% ÎÎ); valoare p	3 (1,2; 7,9); P=0,021	
Supraviețuirea fără progresia bolii la nivelul SNC ^c	N = 75	N = 41
Număr evenimente (% maturitate)	19 (25)	16 (39)
SFP SNC mediană, luni (95% ÎÎ)	11,7 (10; NC)	5,6 (4,2; 9,7)
RR (95% ÎÎ); valoare p	0,32 (0,15; 0,69); P=0,004	

^a Rata răspunsului obiectiv și durata răspunsului la nivelul SNC determinate conform criteriilor RECIST v1.1 de evaluarea BICR a imagisticii SNC în populația evaluabilă pentru răspuns (leziuni măsurabile inițial conform BICR) n=30 pentru TAGRISSO și n=16 pentru chimioterapie.

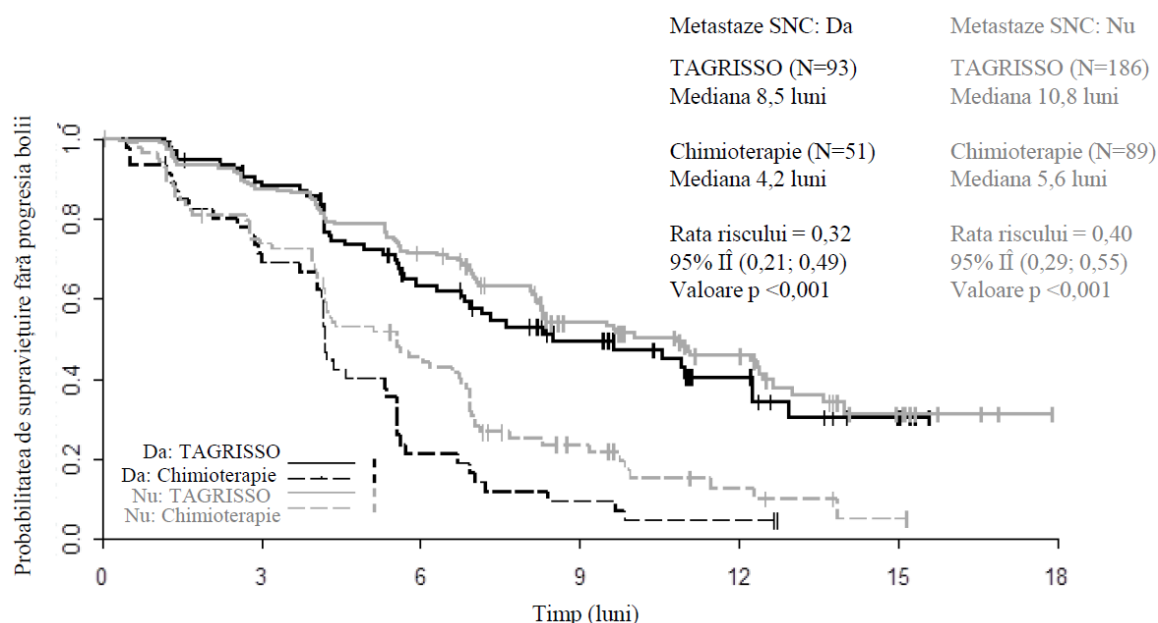
^b Numai pe baza datelor de la pacienții cu răspuns; DoR definit ca timpul de la data primului răspuns documentat (răspuns complet sau răspuns parțial) până la progresia bolii sau deces; DCR definit ca procentul pacienților cu răspuns (răspuns complet sau răspuns parțial) sau boală stabilă ≥6 săptămâni.

^c Supraviețuirea fără progresia bolii la nivel SNC determinate conform criteriilor RECIST v1.1 de evaluarea BICR în setul complet pentru analiză (leziuni măsurabile inițial conform BICR) n=75 pentru TAGRISSO și n=41 pentru chimioterapie.

RR <1 este în favoarea TAGRISSO.

A fost realizată o analiză prespecificată a SFP pentru un subgrup de pacienți, pe baza statusului metastazelor de la nivel SNC la momentul începerii studiului AURA3 și este prezentată în Figura 12.

Figura 12. SFP globală pe baza evaluării investigatorilor și a statusului metastazelor de la nivel SNC la momentul începerii studiului, grafic de tip Kaplan-Meier (setul complet de analiză) din studiul AURA3



AURA3 a demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP la pacienții în tratament cu TAGRISSO comparativ cu cei cu chimioterapie, indiferent de statusul metastazelor de la nivel SNC la momentul începerii studiului.

Rezultate raportate de pacienți

Simptomele raportate de pacienți și HRQOL au fost colectate electronic cu ajutorul EORTC QLQ-C30 și a modului acestuia pentru cancer pulmonar (EORTC QLQ-LC13). LC13 a fost administrat inițial o dată pe săptămână în primele 6 săptămâni, apoi din 3 în 3 săptămâni înainte și după progresia bolii. C30 a fost utilizat din 6 în 6 săptămâni înainte și după progresia bolii.

Analiza simptomelor principale din cancerul pulmonar

TAGRISSO a ameliorat simptomele asociate cancerului pulmonar raportate de pacienți, comparativ cu chimioterapia, prin demonstrarea unei diferențe semnificative statistic în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial versus chimioterapie în perioada globală de timp, de la randomizare până la 6 luni, pentru 5 simptome principale prespecificate raportate de pacienți (pierderea apetitului alimentar, tuse, durere toracică, dispnee, fatigabilitate), așa cum se prezintă în Tabelul 10.

Tabelul 10. Model mixt cu măsurători repetate – simptomele principale ale cancerului pulmonar – modificarea medie față de momentul inițial cu TAGRISSO comparativ cu chimioterapie

	Pierderea apetitului alimentar		Tuse		Durere toracică		Dispnee		Fatigabilitate	
Brațe	TAGRISS O (279)	Chimio -terapie (140)	TAGRISS O (279)	Chimio -terapie (140)	TAGRISS O (279)	Chimio -terapie (140)	TAGRISS O (279)	Chimio - terapie	TAGRISS O (279)	Chimio - terapie

								(140)		(140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Medie ajustată	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Diferența estimată (95% ÎI)	-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)	
Valoare p	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

Media ajustată și diferența estimată au fost obținute din analiza cu un model mixt cu măsurători repetate (MMRM). Modelul a inclus pacientul, tratamentul, vizita, interacțiunea tratament-funcție de vizită, scorul inițial al simptomelor și interacțiunea scor inițial al simptomelor-funcție de vizită și a utilizat o matrice nestructurată de covarianță.

Analiza îmbunătățirii HRQOL și a funcționării fizice

Pacienții cu TAGRISSO au avut o probabilitate semnificativ mai mare de a obține o îmbunătățire semnificativă clinic de 10 puncte sau mai mare a statusului global de sănătate și a funcționării fizice pe baza chestionarului EORTC-C30, comparativ cu grupul cu chimioterapie, în timpul perioadei de studiu; raportul șanselor (OR) pentru statusul global de sănătate: 2,11 (95% ÎI 1,24; 3,67, p = 0,007); OR pentru funcționarea fizică: 2,79 (95% ÎI 1,50; 5,46, p = 0,002).

Pacienți cu NSCLC cu mutație pozitivă T790M și tratament anterior – AURAex și AURA2

Două studii clinice cu design de tip deschis, cu câte un singur braț de studiu, AURAex (studiu de fază 2 cu o perioadă de extensie, (n=201)) și AURA2 (n=210) au fost realizate la pacienți cu cancer pulmonar și mutație pozitivă EGFR T790M, cu progresia bolii în timpul tratamentului sistemic anterior cu una sau mai multe linii de tratament, inclusiv cu o substanță activă de tip EGFR TKI. Era obligatoriu ca toți pacienții incluși să aibă NSCLC cu mutație pozitivă EGFR T790M, identificată înainte de inițierea tratamentului prin testul de mutație cobas EGFR efectuat într-un laborator central. De asemenea, statusul mutației T790M a fost evaluat și retrospectiv, utilizând ADNtc extras dintr-o probă de plasmă recoltată în perioada de screening. Toți pacienții au primit TAGRISSO în doză de 80 mg/zi. În cele două studii, criteriul de evaluare principal a eficacității a fost RRO conform RECIST v1.1, evaluată de BICR. Parametrii secundari de eficacitate au inclus DoR și SFP.

Caracteristicile inițiale ale populației generale din studiu (AURAex și AURA2) au fost următoarele: vârsta mediană 63 de ani, 13% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 75 ani, femei (68%), caucazieni (36%), asiatici (60%). Toți pacienții primiseră anterior cel puțin o linie de tratament. Treizeci și unu la sută (31%) (N=129) au primit anterior 1 linie de tratament (numai tratament cu EGFR-TKI), 69% (N=282) au primit 2 sau mai multe linii de tratament anterior. Șaptezeci și doi la sută (72%) dintre pacienți nu fumaseră niciodată, 100% dintre pacienți aveau status de performanță OMS de 0 sau 1. Cincizeci și nouă la sută (59%) dintre pacienți au prezentat metastaze viscerale extra-toracice, inclusiv 39% cu metastaze la nivel SNC (identificate prin leziuni SNC la momentul inițial, istoric medical și/sau intervenții chirurgicale anterior și/sau radioterapie anterior pentru metastaze SNC) și 29% au avut metastaze hepatice. Patruzeci și șapte la sută (47%) dintre pacienți au avut metastaze osoase. Durata mediană de monitorizare pentru SFP a fost 12,6 luni.

Pentru cei 411 pacienți cu tratament anterior și mutație pozitivă EGFR T790M, RRO totală estimată de BICR a fost 66% (95% ÎI: 61; 71). La pacienții cu răspuns confirmat de BICR, DoR mediană a fost 12,5 luni (95% ÎI: 11,1; NE). RRO estimate de BICR în studiul AURAex a fost 62% (95% ÎI: 55; 68) și 70% (95% ÎI: 63; 77) în studiul AURA2. SFP mediană a fost 11,0 luni, 95% ÎI (9,6; 12,4).

În toate subgrupurile predefinite analizate, inclusiv în funcție de linia de tratament, rasă, vârstă și regiune geografică, a fost observată o rată de răspuns obiectiv estimată de BICR mai mare de 50%.

În populația care a putut fi evaluată pentru răspuns, 85% (223/262) dintre pacienți au avut răspuns documentat la momentul primului examen imagistic (6 săptămâni); 94% (247/262) au avut răspuns documentat la momentul celui de al doilea examen imagistic (12 săptămâni).

Rezultatele de eficacitate la pacienți cu metastaze la nivel SNC în studiile de fază 2 (AURAex și AURA2)

Evaluarea BICR a eficacității la nivel SNC în funcție de criteriile RECIST v1.1 a fost realizată într-un subgrup de 50 de pacienți (din 411) identificați cu leziuni metastatice măsurabile la nivel SNC la examenul imagistic inițial. A fost observată o RRO la nivel SNC de 54% (27/50 pacienți; 95% ÎI: 39,3; 68,2), cu 12% dintre răspunsuri fiind răspunsuri complete.

Nu au fost conduse studii clinice la pacienți cu NSCLC cu mutație pozitivă T790M a EGFR *de novo*.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu TAGRISSO la toate subgrupele de copii și adolescenți în NSCLC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici pentru osimertinib au fost evaluați la subiecți sănătoși și pacienți cu NSCLC. Pe baza analizei datelor de farmacocinetică, clearance-ul plasmatic aparent pentru osimertinib este 14,3 l/h, volumul aparent de distribuție este 918 litri și timpul de înjumătățire de aproximativ 44 de ore. Parametrii farmacocinetici la pacienții tratați cu osimertinib în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină sunt similari cu cei evaluați la pacienții tratați cu osimertinib în monoterapie. ASC și C_{max} au crescut direct proporțional în intervalul de doze de la 20 la 240 mg. Administrarea osimertinib o dată pe zi a determinat o acumulare de aproximativ 3 ori, cu expunerea în starea de platou atinsă în 15 zile de administrare. În starea de platou, concentrațiile plasmatice circulante se mențin în mod obișnuit într-un interval cu creștere de 1,6 ori, în intervalul de administrare de 24 de ore.

Absorbție

După administrarea orală de TAGRISSO, concentrațiile plasmatice maxime de osimertinib au fost atinse într-un t_{max} cu o valoare mediană (min-max) de 6 (3-24) ore, cu mai multe concentrații de vârf observate la unii pacienți în primele 24 ore. Biodisponibilitatea absolută pentru TAGRISSO este de 70% (ÎI 90% 67, 73). Pe baza unui studiu clinic de farmacocinetică la pacienți care au primit 80 mg, alimentele nu au influențat clinic semnificativ biodisponibilitatea osimertinib (creștere a ASC cu 6% (90% ÎI-5, 19) și reducere a C_{max} cu 7% (90% ÎI-19, 6)). La voluntarii sănătoși cu pH gastric cărora li s-a administrat un comprimat de 80 mg și care aveau pH-ul gastric crescut prin administrarea de omeprazol timp de 5 zile, expunerea nu a fost influențată (creșterea ASC și C_{max} cu 7% și, respectiv, 2%) cu 90% ÎI pentru raportul expunerii inclus în limita 80-125%.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție estimat în starea de echilibru (V_{ss}/F) pentru osimertinib este 918 litri, indicând o distribuție tisulară extensivă. Legarea de proteinele plasmatice a osimertinib, in vitro este

de 94,7% (5,3% liber). De asemenea, osimertinib a demonstrat că se leagă covalent de proteinele plasmatică la șobolan și om, de albumina serică la om și de hepatocite la șobolan și om.

Metabolizare

Studiile *in vitro* au arătat că osimertinib este metabolizat predominant prin CYP3A4 și CYP3A5. Totuși, luând în considerare datele disponibile în acest moment, nu pot fi excluse total căi metabolice alternative. Pe baza studiilor *in vitro*, după administrarea orală de osimertinib au fost identificați ulterior în plasmă 2 metaboliți farmacologic activi (AZ7550 și AZ5104) atât la animale, cât și la om; AZ7550 a demonstrat un profil farmacologic similar osimertinib, iar AZ5104 a demonstrat o potență mai mare atât asupra EGFR cu mutație, cât și fără mutație. Cei doi metaboliți au apărut încet în plasmă după administrarea TAGRISSO la pacienți, cu t_{max} median (min-max) de 24 (4-72) ore și, respectiv, 24 (6-72) ore. În plasma umană, osimertinib a contribuit la radioactivitatea totală cu 0,8%, iar cei 2 metaboliți cu 0,08% și 0,07%, cea mai mare parte a radioactivității fiind legată covalent de proteinele plasmatică. Media geometrică a expunerii atât la AZ5104, cât și la AZ7550, pe baza ASC, a fost de aproximativ 10% în fiecare caz de expunere la osimertinib în faza de platou.

Căile principale de metabolizare a osimertinib sunt reprezentate de oxidare și dealchilare. Cel puțin 12 componente au fost observate în probele de urină și materii fecale de la om, cu 5 dintre acestea contribuind la >1% din doză, din care, osimertinib în forma nemodificată, AZ5104 și AZ7550 au reprezentat aproximativ 1,9%, 6,6% și 2,7% din doză, iar produsul de tip cistenil (M21) și un metabolit necunoscut (M25) au reprezentat 1,5% și, respectiv, 1,9% din doză.

Pe baza studiilor *in vitro*, la concentrații relevante clinic, osimertinib este un inhibitor competitiv de CYP 3A4/5, dar nu și de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 și 2E1. Pe baza studiilor *in vitro*, osimertinib nu este inhibitor al UGT1A1 și UGT2B7 la concentrații relevante clinic la nivel hepatic. Inhibarea intestinală a UGT1A1 este posibilă, dar impactul clinic nu este cunoscut.

Eliminare

După o doză orală unică de 20 mg, 67,8% din doză a fost recuperată în materiile fecale (1,2% ca produs părinte), iar 14,2% din doza administrată (0,8% ca produs părinte) s-a regăsit în urină, până în ziua 84 de colectare a probelor. Forma nemodificată de osimertinib a reprezentat aproximativ 2% din cantitatea eliminată, cu 0,8% în urină și 1,2% în materiile fecale.

Interacțiuni cu proteinele de transport

Studiile *in vitro* au arătat că osimertinib nu este substrat pentru OATP1B1 și OATP1B3. *In vitro*, osimertinib nu inhibă OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 și MATE2K la concentrații clinice relevante.

Pe baza studiilor *in vitro*, osimertinib este substrat pentru P-gp și BCRP, dar interacțiunile medicamentoase relevante clinic sunt puțin probabile la dozele clinice. Pe baza studiilor *in vitro*, osimertinib este inhibitor al BCRP și P-gp (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

În analizele farmacocinetice pe baza datelor populaționale (n=1367), nu au fost identificate legături semnificative clinice între expunerea prezisă în starea de echilibru (ASC_{ss}) și vârsta pacientului (interval: 25-91 de ani), sex (65% femei), rasă (inclusiv caucazieni, asiatici, japonezi, chinezi și pacienți de altă rasă decât asiatici și caucazieni), linia de tratament și statusul de fumător (n=34 actuali fumători, n=419 foști fumători). Analiza farmacocinetică (FC) populațională a arătat că greutatea corporală a reprezentat o covariată semnificativă, cu o modificare mai mică de 20% a valorilor ASC_{ss} .

anticipate pentru un interval larg de greutate corporale, de la 88 kg la, respectiv, 43 kg (cuantile 95% - 5%) atunci când sunt comparate cu ASC_{ss} pentru o greutate corporală mediană de 61 kg. Luând în considerare greutatele corporale extreme, de la <43 kg la >88 kg, rata metabolitului AZ5104 a variat de la 11,8% la 9,6%, iar AZ7550 de la 12,8% la 8,1%. Pe baza analizei populaționale FC, albumina serică a fost identificată ca o covariată semnificativă, cu modificări <30% ale valorilor ASC_{ss} pentru osimertinib anticipate pentru valori ale albuminei în intervalul 29-46 g/l (cuantile 95% - 5%) atunci când se realizează o comparație cu ASC_{ss} pentru o valoare mediană inițială a albuminei de 39 g/l. Aceste modificări ale expunerii din cauza diferențelor în greutatea corporală sau valorilor inițiale ale albuminei nu sunt considerate relevante clinic.

Insuficiență hepatică

Osimertinib este excretat predominant la nivel hepatic. Într-un studiu clinic, pacienții cu diferite tipuri de tumori solide avansate și cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A, scor mediu = 5,3, n = 7) sau insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B, scor mediu = 8,2, n = 5) nu au avut o creștere a expunerii comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (n = 10) după administrarea unei singure doze de 80 mg de TAGRISSO. Raportul mediu geometric (Î 90%) al ASC și C_{max} pentru osimertinib a fost de 63,3% (47,3, 84,5) și 51,4% (36,6, 72,3) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și la 68,4% (49,6, 94,2) și 60,7% (41,6, 88,6) la pacienții cu insuficiență hepatică moderată; pentru metabolitul AZ5104, ASC și C_{max} au fost 66,5% (43,4, 101,9) și 66,3% (45,3, 96,9) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și 50,9% (31,7, 81,6) și 44,0% (28,9, 67,1) la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu expunerea la pacienții cu funcție hepatică normală. Pe baza datelor populaționale pentru analiza farmacocinetică, nu există nicio legătură între markerii funcției hepatice (ALT, AST, bilirubină) și expunerea la osimertinib. Albumina serică, marker al afectării hepatice, a arătat un efect asupra farmacocineticii osimertinib. Studiile clinice au exclus pacienții cu valori AST sau ALT >2,5x limita superioară a intervalului normal (LSN), sau >5,0x LSN din cauza unor afecțiuni maligne subiacente sau cu bilirubină totală >1,5x LSN. Într-o analiză farmacocinetică realizată pentru 134 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată și 1216 pacienți cu funcție hepatică normală, expunerile la osimertinib au fost similare. Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Într-un studiu clinic, pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr 15 până la mai puțin de 30 ml/minut; n=7) comparativ cu pacienți cu funcție renală normală (ClCr mai mare sau egal cu 90 ml/minut; n=8) după administrarea unei singure doze de 80 mg de TAGRISSO pe cale orală au arătat o creștere de 1,85 ori a ASC (Î 90%; 0,94, 3,64) și o creștere a C_{max} de 1,19 ori (Î 90%; 0,69, 2,07). În plus, pe baza datelor populaționale pentru analiza farmacocinetică la 593 de pacienți cu insuficiență renală ușoară (ClCr 60 până la mai puțin de 90 ml/minut), 254 pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30 până la mai puțin de 60 ml/minut), 5 pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr 15 până la mai puțin de 30 ml/minut) și 502 pacienți cu funcție renală normală (mai mare sau egal cu 90 ml/minut), expunerile la osimertinib au fost similare. Pacienții cu ClCr mai mic sau egal cu 10 ml/minut nu au fost incluși în studiile clinice.

Pacienți cu metastaze cerebrale

Imaginile rezultate la tomografia cu emisie de pozitroni (PET) după administrarea de microdoze de osimertinib [¹¹C] la pacienții cu NSCLC cu mutație EGFR pozitivă cu metastaze cerebrale (n=4) și la voluntari sănătoși (n=7) au demonstrat că raportul creier/plasmă (K_p) a fost similar și că osimertinib [¹¹C] a traversat rapid bariera hematoencefalică și a fost distribuit omogen în toate regiunile creierului atât în cazul pacienților, cât și în cazul voluntarilor sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Principalele rezultate observate în studiile de toxicitate repetată la șobolani și câine au inclus modificări atroifice, inflamatorii și/sau degenerative ale țesutului epitelial corneean (însoțite, la examinarea oftalmologică la câini de opacitatea și transluciditatea corneei), tractului gastro-intestinal (inclusiv limba), la nivel cutanat și al tractului reproductiv la animale masculine și femele cu modificări secundare la nivelul splinei. Aceste rezultate au apărut la concentrații plasmatice mai mici decât cele observate la pacienți care au primit doza terapeutică de 80 mg. Efectele apărute după 1 lună de administrare au fost reversibile în cea mai mare parte într-o lună de la oprirea administrării medicamentului, cu excepția unor vindecări parțiale ale modificărilor corneei.

Într-un studiu privind carcinogenitatea cu durata de 104 săptămâni efectuat la șobolan, la expuneri de 0,2 ori mai mari decât ASC la om după administrarea dozei terapeutice recomandate de 80 mg o dată pe zi, a fost observată degenerescența cristalinelor. Opacifieri ale cristalinelor au fost observate pentru prima dată în săptămâna 52 a acestui studiu și au prezentat o creștere treptată a incidenței și a severității odată cu creșterea perioadei de administrare. Relevanța clinică a acestei constatări nu poate fi exclusă.

Osimertinib a penetrat bariera hemato-encefalică intactă la maimuțe cynomolgus (dozare intravenoasă), șobolan și șoarece (administrare orală).

Datele non-clinice arată că osimertinib și metabolitul său (AZ5104) inhibă canalul h-ERG, iar efectul de prelungire a intervalului QTc nu poate fi exclus.

Osimertinib nu a determinat afectare genetică în evaluările *in vitro* și *in vivo*. Osimertinib a arătat că nu există potențial carcinogenic la administrare orală timp de 26 de săptămâni la șoarecii transgenici Tg rasH2. O incidență crescută a leziunilor vasculare proliferative (hiperplazie angiomatică și hemangiom) în ganglionul limfatic mezenteric a fost observată în studiul de carcinogenitate de 104 săptămâni la șobolan, la expuneri de 0,2 ori mai mari decât ASC la doza clinică recomandată de 80 mg o dată pe zi și este puțin probabil să fie relevantă la om.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Modificările degenerative au apărut la nivel testicular la șobolan și câini expuși la osimertinib pe o perioadă ≥ 1 lună și s-a observat reducerea fertilității la șobolanii masculi după o expunere de 3 luni la osimertinib. Aceste rezultate au fost observate la concentrații plasmatice relevante clinic. Modificările patologice la nivel testicular au fost observate după o lună de administrare și au fost reversibile la șobolan; totuși, nu se poate afirma o concluzie definitivă asupra reversibilității acestor leziuni la câine.

Pe baza rezultatelor din studiile la animale, fertilitatea la femele poate fi afectată de tratamentul cu osimertinib. În studiile de toxicitate cu doze repetate, au fost observate creșterea incidenței perioadelor de repaus sexual, degenerarea corpului luteal ovarian și subțierea epitelului uterin și vaginal la femelele de șobolani expuse la osimertinib pe o perioadă ≥ 1 lună la concentrații plasmatice relevante clinic. Modificările ovariene apărute după 1 lună de administrare au fost reversibile. Într-un studiu la animale privind impactul asupra fertilității la șoareci femele, administrarea unei doze de 20 mg/kg/zi osimertinib (doză aproximativ egală cu doza clinică recomandată zilnic de 80 mg) nu a avut efect asupra fazei oestrus sau asupra numărului de femele gestante, însă a determinat morți embrionare timpurii. S-a constatat că aceste efecte sunt reversibile la o lună de la încheierea tratamentului.

Într-un studiu de modificare a dezvoltării embrionare la șobolani, osimertinib a determinat letalitate embrionară atunci când a fost administrat la femele gestante de șobolan înainte de implantarea embrionului. Aceste efecte au fost observate la o doză tolerată de 20 mg/kg, iar expunerea a fost echivalentă cu expunerea la om pentru doza recomandată de 80 mg/zi (pe baza ASC totală). Expunerea la doze de 20 mg/kg și mai mari în timpul organogenezei a determinat reducerea greutății

fetale, dar fără apariția de reacții adverse asupra morfologiei fetale externe și viscerale. Atunci când osimertinib a fost administrat la femele gestante de șobolan, pe toată perioada gestației și în prima parte a perioadei de alăptare, a putut fi demonstrată expunerea la osimertinib și la metaboliții săi la puii sugari, precum și reducerea supraviețuirii și a dezvoltării puilor (la doze de 20 mg/kg și mai mari).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol
Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză cu grad de substituție redus
Fumarat stearil de sodiu

Film

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere perforate unidoză Al/Al. Cutii cu 30 x 1 comprimate (3 blistere).

Blistere perforate unidoză Al/Al. Cutii cu 28 x 1 comprimate (4 blistere).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 comprimate filmate
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 comprimate filmate
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 comprimate filmate
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 februarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
SUEDIA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TAGRISSO 40 mg comprimate filmate
osimertinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține osimertinib 40 mg (sub formă de mesilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 comprimate filmate
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tagrisso 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TAGRISO 80 mg comprimate filmate
osimertinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține osimertinib 80 mg (sub formă de mesilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 comprimate filmate
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tagrisso 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER (PERFORAT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAGRISSO 40 mg comprimate
osimertinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER (PERFORAT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAGRISO 80 mg comprimate
osimertinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

TAGRISSO 40 mg comprimate filmate TAGRISSO 80 mg comprimate filmate osimertinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TAGRISSO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați TAGRISSO
3. Cum să luați TAGRISSO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TAGRISSO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TAGRISSO și pentru ce se utilizează

TAGRISSO conține substanța activă osimertinib care aparține unei clase de medicamente numite inhibitori de protein-kinază, utilizate în tratamentul cancerului. TAGRISSO este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu un anumit tip de cancer pulmonar denumit „cancer pulmonar, altul decât cu celule mici”. Dacă un test a arătat că tipul de cancer are anumite modificări (mutații) ale unei gene numite „EGFR” (receptorul factorului de creștere epidermal), se așteaptă ca acest tip de cancer să răspundă la tratamentul cu TAGRISSO.

TAGRISSO administrat singur (în monoterapie) poate fi prescris pentru dumneavoastră:

- după îndepărtarea completă a tumorii (cancerului), ca tratament după intervenția chirurgicală (adjuvant) sau
- pentru cancer care nu poate fi îndepărtat chirurgical (operat) și care a răspuns sau s-a stabilizat după chimioterapie și radioterapie (radiații) sau
- ca primul medicament pe care îl primiți pentru cancerul care s-a răspândit în alte părți ale corpului sau
- în anumite situații, dacă înainte ați fost tratat pentru cancer cu alte medicamente din clasa inhibitorilor de protein-kinază.

TAGRISSO poate fi prescris pentru dumneavoastră în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul cancerului, inclusiv:

- pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, acestea fiind primele medicamente pe care le primiți pentru tipul dumneavoastră de cancer care s-a răspândit în alte părți ale corpului.

Atunci când TAGRISSO este administrat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul cancerului este important să citiți și prospectele acelor medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Cum acționează TAGRISSO

TAGRISSO acționează prin blocarea EGFR și poate ajuta la încetinirea sau oprirea creșterii cancerului pulmonar. De asemenea, poate ajuta la reducerea dimensiunii tumorii și la prevenirea reapariției tumorii după îndepărtarea chirurgicală.

- Dacă vi se administrează TAGRISSO după îndepărtarea completă a tumorii dumneavoastră (cancerului), înseamnă că tumora avea defecte ale genei EGFR, „deleții ale exonului 19” sau „mutație de substituție a exonului 21”.
- Dacă vi se administrează TAGRISSO pentru un tip de cancer care nu poate fi îndepărtat chirurgical (operat) și care a răspuns sau s-a stabilizat după chimioterapie și radioterapie, înseamnă că tipul dumneavoastră de cancer prezintă defecte ale genei EGFR, „deleții ale exonului 19” sau „mutație de substituție a exonului 21”.
- Dacă TAGRISSO este primul medicament de tip inhibitor de protein-kinază pe care îl primiți, înseamnă că tumora are defecte ale genei EGFR de exemplu „deleții ale exonului 19” sau „mutație de substituție a exonului 21”.
- Dacă tumora a progresat în timpul tratamentului cu alte medicamente inhibitori de protein-kinază, înseamnă că tumora are un defect al genei, denumit „T790M”. Din cauza acestui defect, este posibil ca celelalte medicamente inhibitori de protein-kinază să nu mai acționeze.

Întrebați medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări despre cum acționează acest medicament sau de ce a fost prescris acest medicament pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați TAGRISSO

Nu luați TAGRISSO dacă:

- sunteți alergic (aveți hipersensibilitate) la osimertinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte să luați TAGRISSO.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte să luați TAGRISSO, dacă:

- ați suferit de inflamație a plămânilor (o boală denumită „boală interstițială pulmonară”).
- ați avut vreodată probleme cu inima – este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze atent.
- aveți în antecedente probleme cu ochii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică pentru dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte să luați acest medicament.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, dacă în timpul tratamentului cu acest medicament:

- aveți o dificultate brusc apărută la respirație, însoțită de tuse sau febră.
- aveți o descuamare severă a pielii.
- aveți bătăi rapide sau neregulate ale inimii, amețeli, senzație de leșin, disconfort toracic, dificultăți la respirație sau leșin.
- aveți ochii umezi (înlăcrimați), sensibilitate la lumină, durere oculară, înroșirea ochilor sau tulburări de vedere.
Vedeți ‘Reacții adverse grave’ de la pct. 4 pentru mai multe informații.
- dezvoltăți febră persistentă, vânătași sau sângerări care apar mai ușor, oboseală progresivă, paloare și infecție. Vedeți ‘Reacții adverse grave’ de la pct. 4 pentru mai multe informații.

Copii și adolescenți

TAGRISO nu a fost studiat la copii sau adolescenți. Nu dați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta mai mică de 18 ani.

TAGRISO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea se referă și la medicamentele din plante sau medicamentele obținute fără prescripție medicală. Tagrisso poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, alte medicamente pot influența modul în care acționează TAGRISO.

Spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați TAGRISO dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

Următoarele medicamente ar putea reduce acțiunea TAGRISO:

- Fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital – utilizate pentru convulsii sau frisoane.
- Rifabutină sau rifampicină – utilizate pentru tuberculoză (TBC).
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*) – un produs din plante utilizat pentru depresie.

TAGRISO poate afecta cât de bine acționează următoarele medicamente și/sau crește reacțiile adverse ale următoarelor medicamente:

- Rosuvastatină – utilizată pentru a scădea colesterolul.
- Pilule contraceptive administrate oral – utilizate pentru a preveni sarcina.
- Bosentan – utilizat pentru presiune crescută în plămâni.
- Efavirenz și etravirină – folosite pentru a trata infecțiile cu HIV/SIDA.
- Modafinil – utilizat în tulburările de somn.
- Dabigatran - utilizat pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge.
- Digoxină - utilizat pentru bătăi neregulate ale inimii sau alte probleme ale inimii.
- Aliskiren - utilizat pentru tensiunea arterială mare.

Dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai sus, spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați TAGRISO. Medicul va discuta cu dumneavoastră opțiunile de tratament adecvate.

Sarcina – informații pentru femei

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Spuneți medicului imediat dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți continua să luați TAGRISO.
- Nu trebuie să rămâneți gravidă cât luați acest tratament. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție. Vedeți ‘Contracepția – informații pentru femei și bărbați’ de mai jos.

- Dacă ați planificat să rămâneți gravidă după administrarea ultimei doze din acest tratament, cereți sfatul medicului dumneavoastră. Aceasta deoarece o parte din medicament ar putea rămâne în organismul dumneavoastră (vezi recomandări cu privire la contracepție mai jos).

Sarcina – informații pentru bărbați

- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului dumneavoastră cu Tagrisso.

Contracepția - informații pentru femei și bărbați

Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

- TAGRISSO poate afecta cât de bine acționează contraceptivele orale. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai adecvate metode de contracepție.
- TAGRISSO poate ajunge în spermă. Astfel, este important ca și bărbații să utilizeze metode contraceptive eficiente.

De asemenea, trebuie să faceți aceasta după finalizarea tratamentului cu TAGRISSO:

- **Femei** – continuați să utilizați metode contraceptive timp de 2 luni.
- **Bărbați** – continuați să utilizați metode contraceptive timp de 4 luni.

Alăptarea

Nu alăptați pe perioada tratamentului cu acest medicament. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă există un risc pentru copilul dumneavoastră.

Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

TAGRISSO nu are sau are o influență nesemnificativă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

TAGRISSO conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați TAGRISSO

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

- Doza recomandată este un comprimat de 80 mg în fiecare zi atunci când TAGRISSO este luat singur (în monoterapie)
- Doza recomandată de TAGRISSO este un comprimat de 80 mg în fiecare zi atunci când este luat împreună cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină.
- Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate să vă reducă doza la un comprimat de 40 mg în fiecare zi.

Cum să luați

- TAGRISSO se administrează oral. Înghițiți comprimatul întreg, cu apă. Nu sfărâmați, nu divizați și nu mestecați comprimatul.
- Luați TAGRISSO în fiecare zi la aceeași oră.
- Puteți lua acest medicament cu sau fără alimente.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatului, îl puteți amesteca în apă:

- Puneți comprimatul într-un pahar.

- Adăugați 50 ml (aproximativ două treimi dintr-un pahar) de apă plată (necarbogazoasă) – nu utilizați alte lichide.
- Amestecați în pahar până când comprimatul se rupe în părți foarte mici – comprimatul nu se va dizolva complet.
- Beți imediat lichidul.
- Pentru a fi sigur că ați luat tot medicamentul, clătiți paharul în întregime cu alți 50 ml de apă și apoi beți acest lichid.

Dacă luați mai mult TAGRISSO decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cel mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați TAGRISSO

Dacă omiteți o doză, puteți lua această doză cât se poate de repede după ce v-ați amintit. Totuși, dacă sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, nu luați doza omisă. Luați în mod normal următoarea doză la momentul stabilit.

Dacă încetați să luați TAGRISSO

Nu încetați să luați acest medicament – discutați întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați următoarele reacții adverse grave (vezi și pct. 2):

- Dificultate la respirație, brusc apărută, însoțită de tuse sau febră – acesta ar putea fi un semn al inflamației de la nivelul plămânilor (o afecțiune denumită „boală interstițială pulmonară”). Cele mai multe cazuri pot fi tratate, dar unele cazuri au fost letale. Medicul dumneavoastră ar putea să dorească să oprească TAGRISSO dacă aveți această reacție adversă. Această reacție adversă este frecventă: poate afecta până la 1 persoană din 10.
- Sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, care se pot manifesta prin apariția pe suprafața trunchiului a unor macule sau zone circulare roșiatice cu centru mai închis (imagini în formă de țintă), de obicei cu veziculă centrală, descuamarea pielii, ulceratii la nivelul gurii, faringelui, nasului, organelor genitale sau ochilor, manifestări care pot fi precedate de simptome asemănătoare gripei. Sindromul Stevens-Johnson este o reacție adversă rară: poate afecta până la 1 persoană din 1000. Frecvența necrolizei epidermice toxice nu poate fi determinată, deoarece au fost raportate cazuri doar după introducerea pe piață a TAGRISSO.
- Modificări ale activității electrice a inimii (prelungirea QTc), cum sunt bătăi rapide sau neregulate ale inimii, amețeli, senzație de leșin, disconfort toracic, dificultăți la respirație sau leșin. Această reacție adversă este frecventă: poate afecta până la 1 persoană din 10.
- Dacă vă lăcrimează ochii, aveți sensibilitate la lumină, durere oculară, înroșirea ochilor sau tulburări de vedere. Această reacție adversă este mai puțin frecventă: poate afecta până la 1 persoană din 100.
- O tulburare a sângelui numită anemie aplastică, când măduva osoasă încetează să producă noi celule sanguine – semnele care sugerează această tulburare sanguină pot include febră persistentă, vânătăi sau sângerări care apar mai ușor, oboseală crescută și scăderea capacității dumneavoastră

de a lupta împotriva infecției. Această reacție adversă este rară: poate afecta până la 1 din 1000 de persoane.

- O afecțiune în care inima nu pompează suficient sânge în afara inimii într-o singură bătaie, așa cum ar trebui, ceea ce poate duce la dificultăți de respirație, oboseală și umflarea gleznelor (sugestive pentru insuficiență cardiacă sau scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați reacțiile adverse grave menționate mai sus.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Diaree – ar putea să apară și să dispară în timpul tratamentului. Spuneți medicului dumneavoastră dacă diareea continuă sau devine severă.
- Mâncărimi ale pielii (prurit) – Utilizarea regulată a emolientelor pe piele vă poate ajuta.
- Probleme la nivelul pielii și al unghiilor – semnele pot include durere, prurit (mâncărime), piele uscată, erupție trecătoare pe piele, roșeață în jurul unghiilor de la mâini. Este posibil să apară pe zonele expuse la soare. Utilizarea regulată a emolientelor pe piele și unghii vă poate ajuta. Spuneți medicului dumneavoastră dacă problemele apărute pe piele sau unghii se agravează.
- Stomatită – inflamație a stratului celular interior de la nivelul gurii sau apariția de ulcerații la nivelul gurii.
- Pierderea apetitului alimentar.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Inflamație la nivelul plămânilor, cauzată de radioterapia realizată la nivelul toracelui (pneumonită de iradiere).
- Sângerare nazală (epistaxis).
- Subțierea părului (alopecie).
- Blânde (urticarie) – pete pruriginoase, în relief, oriunde pe piele, care pot fi roz sau roșii, de formă rotundă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați această reacție adversă.
- Sindromul mână-picior – poate include înroșirea, umflarea, senzația de furnicături sau arsură cu apariția de crăpături ale pielii palmelor și/sau tălpilor picioarelor.
- Creșterea valorii unei substanțe denumită creatinină în sânge (produsă de organismul dumneavoastră și eliminată prin rinichi).
- Creșterea valorii unei substanțe din sânge denumită creatin-fosfokinaza (o enzimă care este eliberată în sânge atunci când mușchiul este deteriorat).
- Scăderea numărului de celule albe (leucocite, limfocite sau neutrofile) din sânge.
- Scăderea numărului de plachete din sânge.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Leziuni în formă de țintă, care reprezintă reacții la nivelul pielii care apar ca niște inele (sugestive pentru eritem polimorf).
- Inflamația vaselor de sânge din piele. Aceasta poate da aspectul unor vânătăi sau a unor erupții pe piele care nu dispar la presiune.
- Inflamație la nivelul mușchilor, care poate duce la durere sau slăbiciune musculară.
- Pete gri sau închise la culoare pe piele (hiperpigmentare).

Următoarele reacții adverse au fost raportate într-un studiu clinic la pacienți care au primit TAGRISSO în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Diaree – ar putea să apară și să dispară în timpul tratamentului. Spuneți medicului dumneavoastră dacă diareea continuă sau devine severă.
- Probleme la nivelul pielii și al unghiilor – semnele pot include durere, prurit (mâncărime), piele uscată, erupție trecătoare pe piele, roșeață în jurul unghiilor de la mâini. Este posibil să apară

mai ales pe zonele expuse la soare. Utilizarea regulată a emolientelor pe piele și unghii vă poate ajuta. Spuneți medicului dumneavoastră dacă problemele apărute pe piele sau unghii se agravează.

- Stomatită - inflamație a stratului celular interior de la nivelul gurii sau apariția de ulcerații la nivelul gurii.
- Pierderea apetitului alimentar.
- Scăderea numărului de celule albe (leucocite, limfocite sau neutrofile) din sânge.
- Reducerea numărului de plachete din sânge.
- Creșterea valorii unei substanțe denumită creatinină în sânge (produsă de organismul dumneavoastră și îndepărtată prin rinichi).

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Sângerare nazală (epistaxis).
- Mâncărimi ale pielii (prurit) – Utilizarea regulată a emolientelor pe piele vă poate ajuta.
- Subțierea părului (alopecie).
- Leziuni în formă de țintă, care reprezintă reacții la nivelul pielii care apar ca niște inele (sugestive pentru eritem polimorf).
- Blânde (urticarie) – pete pruriginoase, în relief, oriunde pe piele, care pot fi roz sau roșii, de formă rotundă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați această reacție adversă.
- Pete gri sau închise la culoare pe piele (hiperpigmentare).
- Sindromul mână-picior – poate include înroșirea, umflarea, senzația de furnicături sau arsură cu apariția de crăpături ale pielii palmelor și/sau tălpilei picioarelor.
- Creșterea valorii unei substanțe din sânge denumită creatin-fosfokinaza (o enzimă care este eliberată în sânge atunci când mușchiul este deteriorat).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct **prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TAGRISSO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de desigilare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TAGRISSO

- Substanța activă este osimertinib (sub formă de mesilat). Fiecare comprimat de 40 mg conține osimertinib 40 mg. Fiecare comprimat de 80 mg conține osimertinib 80 mg.

- Celelalte componente sunt manitol, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză cu grad de substituție redus, fumarat stearil de sodiu, alcool polivinilic, dioxid de titan, macrogol 3350, talc, oxid galben de fer, oxid roșu de fer, oxid negru de fer (vezi pct. 2 “TAGRISSO conține sodiu”).

Cum arată TAGRISSO și conținutul ambalajului

TAGRISSO 40 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate, rotunde și biconvexe, de culoare bej, marcate cu “AZ” și “40” pe una din fețe și netede pe cealaltă față.

TAGRISSO 80 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate, ovale și biconvexe de culoare bej, marcate cu “AZ” și “80” pe una din fețe și netede pe cealaltă față.

TAGRISSO este disponibil sub formă de blistere cu 30 x 1 comprimate filmate, ambalate în cutii care conțin 3 blistere a câte 10 comprimate.

TAGRISSO este disponibil sub formă de blistere cu 28 x 1 comprimate filmate, ambalate în cutii care conțin 4 blistere a câte 7 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 80 90 34100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>