

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAGRISO 40 mg comprimate filmate

TAGRISO 80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

TAGRISO 40 mg comprimate filmate

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

TAGRISO 80 mg comprimate filmate

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

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 0,3 mg sodiu în fiecare comprimat de 40 mg și 0,6 mg sodiu în fiecare comprimat de 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

TAGRISO 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.

TAGRISO 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

TAGRISO în monoterapie este indicat pentru:

- tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).
- tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Atunci când se ia în considerare utilizarea TAGRISSO, trebuie determinat statusul mutațiilor EGFR în probele tumorale sau plasmatic, utilizând o metodă validată de testare (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

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

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

Ajustarea dozelor

Înteruperea 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 TAGRISSO

Organ țintă	Reacții adverse^a	Modificarea dozei
<i>Pulmonar</i>	Boală interstițială pulmonară/pneumonită	Înteruperea administrării TAGRISSO (vezi pct. 4.4)
<i>Cardiac</i>	Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite	Înteruperea tratamentului cu TAGRISSO 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	Înteruperea permanentă a administrării TAGRISSO
<i>Altele</i>	Reacții adverse de grad 3 sau mai mare	Înteruperea tratamentului cu TAGRISSO până la 3 săptămâni
	Dacă reacțiile adverse de grad 3 sau mai mare se ameliorează până la gradul 0-2 după întreruperea tratamentului cu TAGRISSO pe o perioadă de până la 3 săptămâni	TAGRISSO 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 TAGRISSO pe o perioadă de până la 3 săptămâni	Înterupere permanentă a administrării TAGRISSO

^a Notă: Intensitatea reacțiilor adverse clinice a fost clasificată pe baza Criteriilor Comune de Terminologie pentru Reacții Adverse (CTCAE), versiunea 4.0. ale Institutului Național Oncologic din SUA (NCI)
ECG: Electrocardiogram; QTc: Intervalul QT corectat pentru frecvența cardiacă

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 1,5x LSN și orice valoare AST) sau insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală între 1,5 și 3x 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. Comprimetele 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

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.

Trebuie utilizate numai teste robuste, de încredere și sensibile, cu utilitate demonstrată în determinarea statusului mutației EGFR în probele de ADN tumoral (tisular sau din plasmă).

Determinarea mutației pozitive 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.

Boală interstițială pulmonară (BIP)

În studiile clinice, au fost observate la pacienții tratați cu TAGRISSO reacții adverse severe, amenințătoare de viață sau letale, de boală interstițială pulmonară (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).

Reacțiile adverse de tip boală interstițială pulmonară (BIP) sau asemănătoare BIP (de exemplu, pneumonită) au fost raportate la 3,9% și au fost letale la 0,4% din cei 1142 de pacienți care au primit TAGRISSO în studiile clinice FLAURA și AURA. Incidența BIP a fost 10,4% la pacienții japonezi, 1,8% la cei de altă origine asiatică și 2,8% la cei de altă rasă decât asiatică (vezi pct. 4.8).

Trebuie făcută o evaluare atentă a tuturor pacienților cu un debut acut și/sau o înrăutățire neexplicabilă 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.

Sindromul Stevens-Johnson

Rapoartele de caz privind sindromul Stevens-Johnson (SSJ) au fost raportate rar în asociere cu tratamentul cu TAGRISSO. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de SJS. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru SSJ, administrarea TAGRISSO trebuie întreruptă sau oprită imediat.

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 evenimente de aritmie în studiile FLAURA 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 ms) au fost excluși din aceste studii (vezi pct. 4.8).

Atunci când este posibil, utilizarea osimertinib 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 reluati TAGRISSO cu o doză mai mică, așa cum este prezentat în Tabelul 1. Administrarea osimertinib 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 ejecție a ventriculului stâng (FEVS) a scăzut mai mult sau egal cu 10 puncte procentuale, reducerea la mai puțin de 50% fiind observată la 3,9% (35/908) dintre pacienții tratați cu TAGRISSO 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.

Cheratiță

Cheratița a fost raportată la 0,7% (n=8) din cei 1142 de pacienți tratați cu TAGRISSO în studiile clinice FLAURA și AURA. Pacienții care prezintă semne și simptome sugestive de cheratiță, 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).

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 de 40 mg sau 80 mg, 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 plasmatică 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 farmacocinetică (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

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 știe dacă osimertinib sau metaboliții acestuia sunt eliminați în lapte. Nu sunt suficiente informații despre eliminarea osimertinib sau a metaboliților săi în lapte la animale. Totuși, osimertinib și metaboliții săi au fost detectați la puii alăptați și s-au observat reacții adverse asupra creșterii și supraviețuirii 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

Datele prezentate în continuare reflectă expunerea la TAGRISSO a 1142 de pacienți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici și mutație EGFR pozitivă. Acești pacienți au primit TAGRISSO 80 mg zilnic în două studii clinice randomizate de fază 3 (FLAURA, prima linie și AURA3, numai linia a doua), în două studii cu un singur braț de tratament (AURAex și AURA2, linia a doua sau mai mult) și într-un studiu de fază 1 (AURA1, prima linie sau mai mult) (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 (49%) și erupție cutanată tranzitorie (47%). Reacțiile adverse de grad 3 și 4 în ambele studii clinice au fost raportate în 9,7% și, respectiv, 0,9%. La pacienții care au primit TAGRISSO 80 mg zilnic, reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse a fost observată în 2,1% din cazuri. Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 4,3%.

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 1142 de pacienți cu NSCLC și mutație pozitivă EGFR, în tratament cu TAGRISSO 80 mg zilnic în studiile FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 și AURA1.

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 FLAURA și AURA^a

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Indicator CIOMS/ frecvența generală (toate gradele) ^b	Frecvența CTCAE, grad 3 sau mai mare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Boală interstițială pulmonară ^c	Frecvente (3,9 %) ^d	1,5%
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente (49%)	1,2%
	Stomatită	Foarte frecvente (20%)	0,2%
Tulburări oftalmologice	Cheratită ^c	Mai puțin frecvente (0,7%)	0,1%
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eruptie cutanată tranzitorie ^f	Foarte frecvente (47%)	0,9%
	Xerodermie ^g	Foarte frecvente (33%)	0,1%
	Paronichie ^h	Foarte frecvente (31%)	0,3%
	Prurit ⁱ	Foarte frecvente (17%)	0,1%
	Eritem polimorf ^f	Mai puțin frecvente (0,35%)	0%
	Sindrom Stevens-Johnson ^k	Rare (0,02%)	
	Vasculită cutanată ^l	Mai puțin frecvente (0,26%)	
Investigații	Prelungirea intervalului QTc ^m	Mai puțin frecvente (0,9%)	
Informații pe baza rezultatelor de laborator prezentate ca modificări ale gradului de severitate)	Scăderea numărului de plachete sangvine ⁿ	Foarte frecvente (54%)	1,6%
	Scăderea numărului de leucocite ⁿ	Foarte frecvente (68%)	1,5%
	Scăderea numărului de limfocite ⁿ	Foarte frecvente (67%)	7,2%
	Scăderea numărului de neutrofile ⁿ	Foarte frecvente (35%)	4,1%

^a Datele sunt cumulative din studiile FLAURA 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 Criteriile Comune de Terminologie pentru Reacții Adverse (CTCAE), versiunea 4.0. ale Institutului Național Oncologic din SUA.

^c Include cazurile raportate cu termenii generali: boală interstițială pulmonară, pneumonită.

^d Au fost raportate 5 reacții CTCAE grad 5 (letale).

^e Include cazurile raportate cu termenii generali: cheratită, cheratită punctată, eroziunea corneei, defect al epiteliului corneei.

^f Include cazurile raportate cu termenii generali pentru erupție cutanată tranzitorie: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată cu pustule, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată veziculară, erupție cutanată foliculară, eritem, foliculită, acnee, dermatită, dermatită acneiformă, erupție post-medicațională, eroziune cutanată.

^g Include cazurile raportate cu termenii generali: uscăciunea pielii, fisuri cutanate, xerosis, eczemă, xerodermie.

- ^h Include cazurile raportate cu termenii generali: afecțiuni ale patului unghial, inflamația patului unghial, infecția patului unghial, decolorarea unghiei, pigmentarea unghiei, afectare unghială, afectare toxică a unghiilor, distrofia unghiilor, infecții ale unghiilor, onicorexis, onicalgie, onicoclazie, onicoliză, onicomedează, onicomalacie, paronichie.
- ⁱ Include cazurile raportate cu termenii generali: prurit, prurit generalizat, prurit palpebral.
- ^j Patru din cei 1142 pacienți din studiile AURA și FLAURA 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).
- ^k A fost raportat un eveniment într-un studiu realizat după punerea pe piață, iar frecvența a provenit din studiile FLAURA și AURA și din studiul realizat după punerea pe piață (N = 4720).
- ^l Frecvența estimată. Limita superioară a 95% ÎI pentru estimarea punctuală este 3/1142 (0,26%).
- ^m Reprezintă incidența cazurilor cu prelungirea QTcF >500 msec.
- ⁿ Reprezintă incidența rezultatelor de laborator, nu a evenimentelor adverse raportate.

Rezultatele de siguranță din studiile de fază 2 cu un singur brat de tratament AURAex și AURA2 au fost în general similare celor observate în studiul AURA3, în brațul cu TAGRISSO. Nu au fost observate toxicități suplimentare sau neașteptate, iar tipul, severitatea și frecvența reacțiilor adverse au fost similare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boală interstițială pulmonară (BIP)

În studiile FLAURA și AURA, incidența BIP a fost 10,4% la pacienții japonezi, 1,8% la cei de altă origine asiatică decât cea japoneză și 2,8% la cei de altă rasă decât asiatică. Timpul mediu până la debutul reacțiilor adverse de tip BIP sau asemănătoare BIP a fost 85 de zile (vezi pct. 4.4).

Prelungirea intervalului QTc

Din cei 1142 de pacienți din studiile FLAURA și AURA, care au primit TAGRISSO 80 mg, 0,9% (n=10) au fost identificați cu QTc mai mare de 500 msec și 3,6% (n=41) 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 FLAURA și AURA nu au fost raportate aritmii asociate modificării QTc (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Reacții adverse gastro-intestinale

În studiile FLAURA și AURA, diareea a fost raportată la 49% dintre pacienții din care 39% au fost evenimente de gradul 1, 8,0% de gradul 2 și 1,2% au fost de gradul 3; nu au fost raportate evenimente de gradul 4 sau 5. Scăderea dozei a fost necesară la 0,2% dintre pacienți și întreruperea dozei la 1,4%. Un eveniment (0,1%) a condus la întreruperea tratamentului. În studiile FLAURA și AURA3, timpul median până la debutul evenimentului advers a fost de 19 zile și, respectiv, 22 de zile, iar mediana duratei evenimentelor adverse de gradul 2 a fost de 19 zile și, respectiv, 6 zile.

Reacții hematologice

La pacienții în tratament cu TAGRISSO a fost observată scăderea inițială a valorilor mediane de laborator ale leucocitelor, limfocitelor, neutrofilelor și plachetelor sangvine; 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.

Vârșnici

În studiile FLAURA și AURA3 (N=1142), 43% dintre pacienți au avut vârsta de cel puțin 65 de ani și 13% 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 medicația de studiu (întreruperea tratamentului sau reducerea dozei) (13,4% versus 7,6%). 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 (13,4% versus 9,3%). Nu au fost observate diferențe generale de eficacitate între acești pacienți și cei mai tineri. Analiza rezultatelor din studiile AURA de fază 2 a arătat un profil similar de eficacitate și siguranță.

Greutate corporală scăzută

Pacienții cu greutate corporală scăzută (<50 kg) au raportat evenimente adverse de grad ≥ 3 cu o frecvență mai mare (52% versus 35%) și prelungirea intervalului QTc (14% versus 4%) față de pacienții 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: L01XE35.

Mecanism de acțiune

Osimertinib este un inhibitor de tirozin kinază (TKI). Este un inhibitor ireversibil al receptorilor factorului de creștere epidermal (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 inhibitorie 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 μ M 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

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

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 supraviețuirea fără progresia bolii (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 (Organizația Mondială a Sănătății) 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 3, iar graficul Kaplan-Meier pentru SFP este prezentat în Figura 1. Analiza finală privind supraviețuirea generală (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 (Tabel 3 și Figura 2). 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 3. 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)
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 în 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 [†]	
Rata răspunsului obiectiv^{*1}		
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)[*]		
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% ÎĦ); 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% ÎĦ)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
RR (95% ÎĦ); valoare p	0,60 (0,45, 0,80); P=0,0005	

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

Rezultatele SPF, 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.

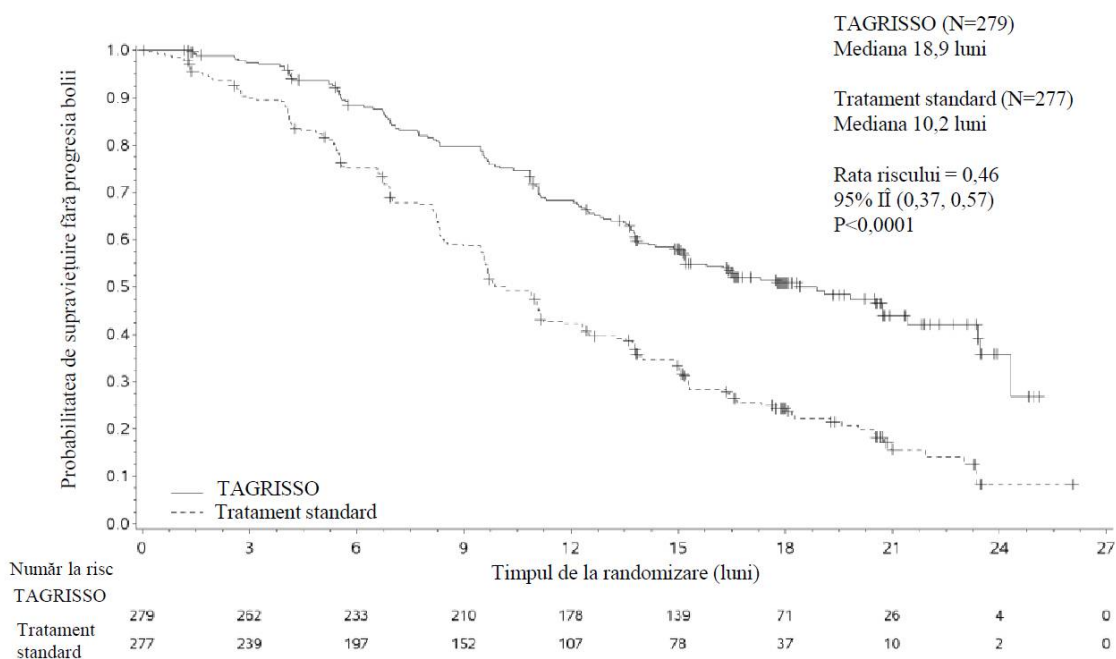
Rezultatele SPF, RRO, DoR, SFP2, TFST și TSST sunt din data limită de colectare 12 Iunie 2017. Rezultatele SG sunt din data limită de colectare 25 Iunie 2019.

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

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

‡ Rezultatele RRO în urma revizuirii unui comitet central independent, care nu cunoștea alocarea tratamentului au fost similare cu cele raportate prin evaluarea investigatorilor; RRO în funcție de evaluarea comitetului central independent a fost 78% (95% ÎĦ: 73, 83) pentru TAGRISSO și 70% (95% ÎĦ: 65, 76) pentru comparatorul TKI EGFR.

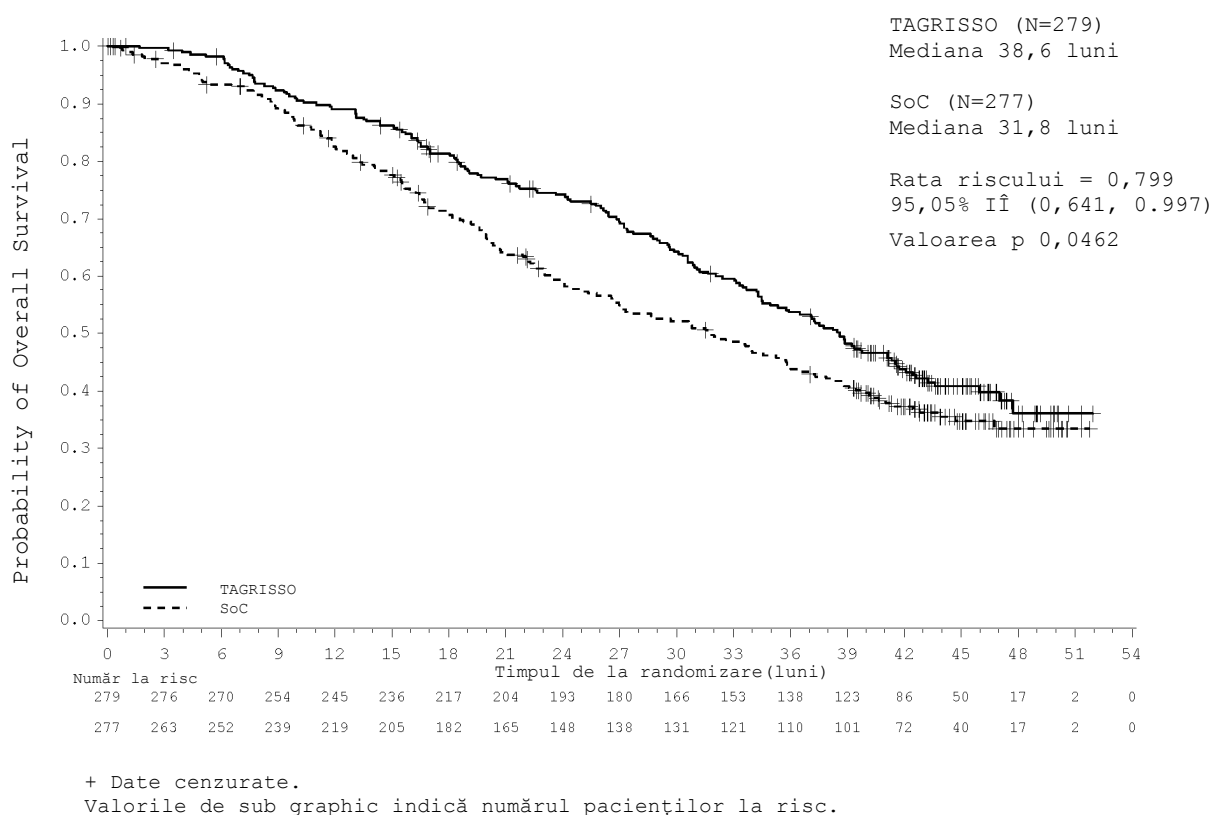
Figura 1. Grafic Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresia bolii, conform evaluării investigatorilor din studiul FLAURA



+ Date cenzurate.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

Figura 2. 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 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 4. 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% IÎ 0,26, 0,86; P=0,014).

Tabelul 4. 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 SNC¹		
Număr de evenimente (%)	18 (30)	30 (45)
Mediană, luni (95% Î)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)
RR (95% Î); valoare p	0,48 (0,26, 0,86); P=0,014 [†]	
Supraviețuirea fără progresia SNC și supraviețuirea la 6 luni (%) (95% Î)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Supraviețuirea fără progresia SNC și supraviețuirea la 12 luni (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

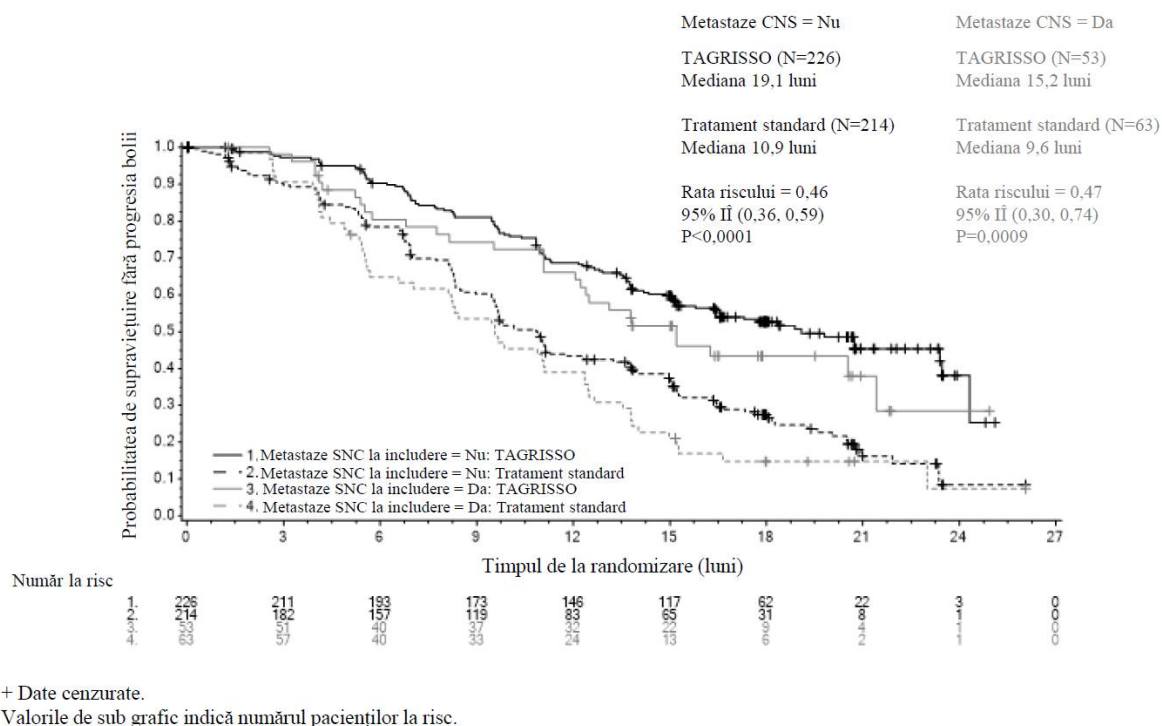
RR=Rata riscului; Î=Interval de încredere, NC=Nu a putut fi calculat

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

¹ SFP 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 3. 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 3. SFP globală în funcție de evaluarea investigatorilor și statusul metastazelor la intrarea în studiu, grafic Kaplan-Meier (set complet de analiză) în FLAURA



Rezultate raportate de pacienți

Simptomele raportate de pacienți și calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate (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-spezifcate 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.

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 ADNte extras dintr-o probă de plasmă prelevată în perioada de screening. Obiectivul primar de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator. Alte măsuri suplimentare de eficacitate au inclus RRO, DoR și supraviețuirea globală (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 5, iar graficul Kaplan-Meier pentru SFP este prezentat în Figura 4. Nu s-a observat o diferență semnificativă statistic între brațele de tratament la analiza finală a SG.

Tabelul 5. 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)
Mediana, luni (95% Î)	10,1 (8,3; 12)	4,4 (4,2; 5,6)
RR (95% Î); valoare p	0,30 (0,23; 0,41); p <0,001	
Supraviețuirea globală (SG)¹		
Număr decese (% maturitate a datelor)	188 (67,4)	93 (66,4)
Mediana, luni (95% Î)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
RR (95,56% Î); valoare p	0,87 (0,67; 1,13); p = 0,277	
Rata răspunsului obiectiv²		
Număr de răspunsuri, rata de răspuns (95% Î)	197	44

	71% (65, 76)	31% (24, 40)
Raportul șanselor (95 Î); valoare p	5,4 (3,5; 8,5); p <0,001	
Durata răspunsului (DoR)²		
Mediana, luni (95% Î)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

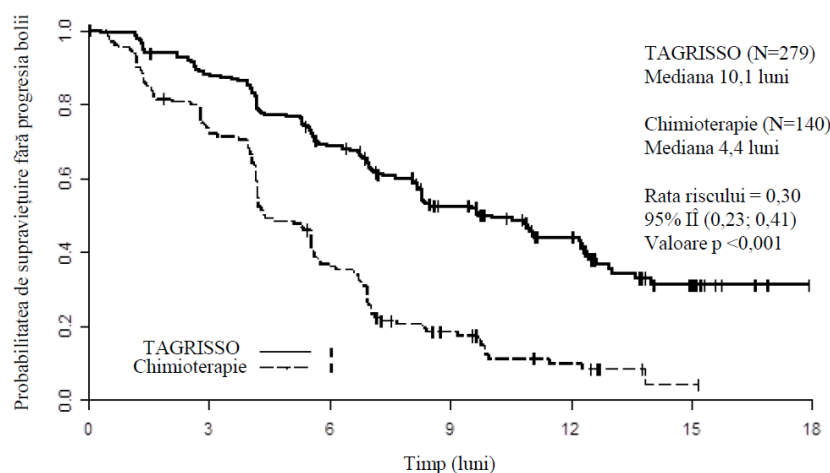
RR = rata riscului; Î = interval de încredere; NC = nu a putut fi calculat; SG = Supraviețuirea globală

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

¹Analiza finală a datelor privind SG a fost realizată la 67% maturitate a datelor. Î 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).

²RRO și DoR au rezultat din evaluarea investigatorilor și au fost similare celor raportate prin intermediul Blinded Independent Central Review (BICR); RRO din evaluarea BICR a fost 64,9% [95% Î: 59,0; 70,5] pentru osimertinib și 34,3% [95% Î: 26,5; 42,8] pentru chimioterapie; DoR din evaluarea BICR a fost 11,2 luni (95% Î: 8,3; NC) pentru osimertinib și 3,1 luni (95% Î: 2,9; 4,3) pentru chimioterapie.

Figura 4. Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii conform evaluării



Număr la risc							
TAGRISSO	279	240	162	88	50	13	0
Chimioterapie	140	93	44	17	7	1	0

Liniile de pe curbele graficului reprezintă observațiile cenzurate

O analiză de sensibilitate a SFP a fost realizată de un Blinded Independent Central Review (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% Î: 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 6.

Tabelul 6. 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	TAGRISO	Chimioterapie (pemetrexed/cisplatină sau pemetrexed/carboplatină)
Rata răspunsului obiectiv la nivelul SNC¹		
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 SNC²		
Mediana, luni (95% ÎÎ)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC, NC)
Rata controlului bolii la nivelul SNC		
Rata controlului bolii la nivelul SNC	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 SNC³		
Număr evenimente (% maturitate)	N = 75	N = 41
Mediana, 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	

¹Rata 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

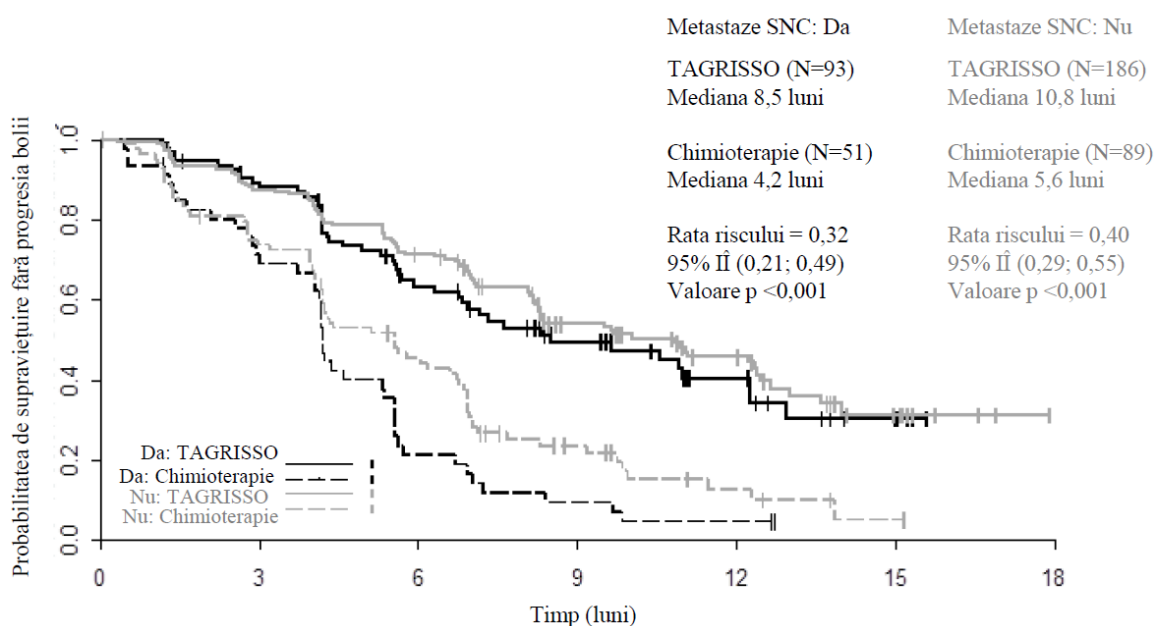
²Numai pe baza datelor de la pacienții cu răspuns; DoR definit ca timpul de la data primului răspuns documentat (răspuns complet sau răspuns parțial) până la progresia bolii sau deces; DCR definit ca procentul pacienților cu răspuns (răspuns complet sau răspuns parțial) sau boală stabilă ≥6 săptămâni

³Supraviețuirea 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 5.

Figura 5. 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 calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate (HRQOL) au fost colectate electronic cu ajutorul EORTC QLQ-C30 și a modulului 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 7.

Tabelul 7. 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	
	TAGRISSO	Chimioterapie	TAGRISSO	Chimioterapie	TAGRISSO	Chimioterapie	TAGRISSO	Chimioterapie	TAGRISSO	Chimioterapie
Brațe	(279)	(140)	(279)	(140)	(279)	(140)	(279)	(140)	(279)	(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% Î)	-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% Î 1,24; 3,67, p = 0,007); OR pentru funcționarea fizică: 2,79 (95% Î 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 Blinded Independent Central Review (BICR). Parametrii secundari de eficacitate au inclus durata răspunsului (DoR) și supraviețuirea fără progresia bolii (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 (Organizația Mondială a Sănătății) 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 Blinded Independent Central Review (BICR) a fost 66% (95% Î: 61; 71). La pacienții cu răspuns confirmat de BICR, DoR mediană a fost 12,5 luni (95% Î: 11,1; NE). RRO estimate de BICR în studiul AURAex a fost 62% (95% Î: 55; 68) și 70% (95% Î: 63; 77) în studiul AURA2. SFP mediană a fost 11,0 luni, 95% Î (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

Agentia 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

Parametri 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. 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 plasmatice 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.

Efectele osimertinib asupra P-gp și BCRP

Pe baza studiilor *in vitro*, osimertinib este substrat pentru P-gp și BCRP, dar este puțin probabil ca la dozele clinice să determine interacțiuni medicamentoase relevante cu substanțele active. 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 corporală, 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 greutățile 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.

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.

Osimertinib a penetrat bariera hemato-encefalică intactă la maimuțe cynomolgus (dozare i.v.), 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.

Carcinogeneza și mutageneza

Nu au fost realizate studii de carcinogenitate cu osimertinib. La testele *in vitro* și *in vivo*, osimertinib nu a determinat afectare genetică.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Modificările degenerative au apărut la nivel testicular la șobolan și câine 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 femeile 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 epiteliului 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 șoarecii 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 embriofetale 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 greutateii 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: 12 decembrie 2016

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-15185 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 acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

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

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

TAGRISSO 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

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**

**BLISTERE CU 10 COMPRIMATE FILMATE (PERFORATE)
BLISTERE CU 7 COMPRIMATE FILMATE (PERFORATE)**

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**

**BLISTERE CU 10 COMPRIMATE FILMATE (PERFORATE)
BLISTERE CU 7 COMPRIMATE FILMATE (PERFORATE)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAGRISSO 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

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

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) și s-a răspândit în celălalt plămân sau în alte organe, se așteaptă ca acest tip de cancer să răspundă la tratamentul cu TAGRISSO. TAGRISSO poate fi prescris pentru dumneavoastră:

- ca primul medicament pe care îl primiți pentru cancer sau
- în anumite situații, dacă înainte ați fost tratat pentru cancer cu alte medicamente din clasa inhibitorilor de protein-kinază.

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.

- 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 „mutații de substituție ale 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 (enumerare 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 mai de 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
- Vedeți ‘Reacții adverse grave’ de la pct. 4 pentru mai multe informații.

Copii și adolescenți

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

TAGRISSO 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 TAGRISSO.

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

Următoarele medicamente ar putea reduce acțiunea TAGRISSO:

- Fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital – utilizate pentru convulsii sau frisoane.
- Rifabutină sau rifamicină – 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 fiți 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 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.

- TAGRISO poate afecta cât de bine acționează contraceptivele orale. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai adecvate metode de contracepție.
- TAGRISO 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 TAGRISO:

- **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

TAGRISO nu are o influență importantă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații despre alte componente ale acestui medicament

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare comprimat de 40 mg sau 80 mg, 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.
- 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 – dar comprimatul nu este complet dizolvat.
- 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:

- 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.
- Dacă vă lăcrimează ochii, aveți sensibilitate la lumină, durere oculară, roșeață a ochilor sau tulburări de vedere. Aceste reacții adverse sunt mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 100.
- Sindromul Stevens-Johnson, care se poate manifesta prin apariția pe suprafața trunchiului a unor macule sau zone circulare roșiatice cu centru mai închis (imagine în formă de țintă), de obicei cu veziculă centrală, descuamarea pielii, ulcerarea la nivelul gurii, faringelui, nasului, organelor genitale sau ochilor, manifestări care pot fi precedate de simptome asemănătoare gripei. Această reacție adversă este rară: poate afecta până la 1 persoană din 1000. Vedeți și pct. 2.
- Leziuni în formă de țintă, care sunt reacții ale pielii care arată precum cercurile (sugestive pentru eritem polimorf). Această reacție adversă este mai puțin frecventă: poate afecta până la 1 persoană din 100.

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.
- 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.
- Scăderea numărului de celule albe (leucocite, limfocite sau neutrofile) din sânge.
- Reducerea numărului de plachete din sânge.

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

- Inflamația vaselor de sânge din piele. Aceasta poate da aspectul unor vânătăi sau a unor erupții pe piele sub forma unor pete persistente, care nu dispar.

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 (EXP) înscrisă pe blister și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu utilizați nicio cutie deteriorată sau care 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 “Informații despre alte componente ale acestui medicament”).

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 plane 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 plane 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-151 85 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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

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 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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