

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAGRISSO 40 mg potahované tablety
TAGRISSO 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TAGRISSO 40 mg tablety

Jedna tableta obsahuje osimertinibum 40 mg (jako osimertinibi mesilas).

TAGRISSO 80 mg tablety

Jedna tableta obsahuje osimertinibum 80 mg (jako osimertinibi mesilas).

Pomocná látka se známým účinkem

TAGRISSO 40 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 0,3 mg sodíku.

TAGRISSO 80 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 0,6 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

TAGRISSO 40 mg tablety

Béžová kulatá bikonvexní tableta 9 mm, na jedné straně s vyraženým "AZ" a "40" a hladká na druhé straně.

TAGRISSO 80 mg tablety

Béžová oválná bikonvexní tableta o rozměrech 7,25 x 14,5 mm, na jedné straně s vyraženým "AZ" a "80" a hladká na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TAGRISSO v monoterapii je indikován k:

- adjuvantní léčbě po úplné resekci nádoru u dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) ve stadiu IB-IIIa, jejichž nádory mají delece exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) (viz bod 5.1).
- léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR.

- léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem TAGRISSO má zahajovat lékař se zkušenostmi s používáním protinádorové léčby.

Při zvažování, zda předepsat přípravek TAGRISSO, je nezbytné, aby byla vyšetřena přítomnost mutace EGFR (ve vzorcích nádoru pro adjuvantní léčbu a ve vzorcích nádoru nebo plazmy pro lokálně pokročilé nebo metastazující onemocnění) za použití validované testovací metody (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka je 80 mg osimertinibu jednou denně.

Pacienti s adjuvantní terapií mají být léčeni, dokud nedojde k recidivě onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. Délka léčby po dobu delší než 3 roky nebyla hodnocena.

Pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem plic mají dostávat léčbu až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Při vynechání jedné dávky přípravku TAGRISSO se má vynechaná dávka užít pouze tehdy, když do další dávky zůstává více než 12 hodin.

Přípravek TAGRISSO se užívá s jídlem nebo mimo jídlo každý den ve stejném čase.

Úprava dávkování

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být potřebné přerušit dávkování a/nebo snížení dávky. Pokud je třeba snížit dávku, dávka se má snížit na 40 mg užívaných jednou denně.

Doporučení při snižování dávky z důvodu nežádoucí toxicity jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávkování pro přípravek TAGRISSO

Cílový orgán	Nežádoucí účinek ^a	Úprava dávky
<i>Plice^b</i>	ILD/Pneumonitida	Léčbu přípravkem TAGRISSO vysadit (viz bod 4.4)
<i>Srdce^b</i>	QTc interval delší než 500 ms při nejméně 2 separátních měřeních EKG	Přerušit léčbu přípravkem TAGRISSO, dokud není QTc interval kratší než 481 ms nebo do návratu na výchozí hodnotu, pokud je výchozí hodnota QTc intervalu delší než nebo rovna 481 ms, potom pokračování léčby se sníženou dávkou (40 mg)
	Prodloužení QTc intervalu se známkami/příznaky závažné arytmie	Léčbu přípravkem TAGRISSO trvale vysadit
<i>Kůže^b</i>	Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza	Léčbu přípravkem TAGRISSO trvale vysadit
<i>Krev a lymfatický systém^b</i>	Aplastická anémie	Léčbu přípravkem TAGRISSO trvale vysadit
<i>Jiné</i>	Nežádoucí účinek stupně 3 a vyšší	Přerušit léčbu přípravkem TAGRISSO až na 3 týdny
	Pokud dojde po 3týdenním vysazení přípravku TAGRISSO k ústupu	Léčba přípravkem TAGRISSO může být znovu zahájena stejnou dávkou (80 mg) nebo

	nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšší na stupeň 0-2	sníženou dávkou (40 mg)
	Nežádoucí účinek stupně 3 nebo vyšší, který se nezlepší na stupeň 0-2 po přerušení léčby přípravkem TAGRISSO na dobu až 3 týdnů	Trvale vysadit přípravek TAGRISSO

^a Poznámka: Intenzita klinických nežádoucích účinků klasifikovaná podle National Cancer Institute (NCI) Obvyklá terminologická kritéria nežádoucích účinků (CTCAE) verze 4.0.

^b Další podrobnosti naleznete v bodu 4.4

EKG: elektrokardiogram; QTc: QT interval korigovaný na srdeční akci

Zvláštní populace

Není třeba upravovat dávku s ohledem na věk pacienta, tělesnou hmotnost, pohlaví, etnickou příslušnost a kouření (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Na základě klinických studií není nutná úprava dávkování u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B). Podobně se na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (hladina celkového bilirubinu \leq ULN a hladina aspartátaminotransferázy (AST) \geq horní hranice normálních hodnot nebo hladina celkového bilirubinu \geq 1,0 až 1,5x ULN a libovolná hladina AST) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (hladina celkového bilirubinu v rozmezí 1,5 až 3násobku ULN a jakákoli hladina AST) nedoporučuje upravovat dávkování. Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Použití přípravku TAGRISSO není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, dokud nebudou k dispozici další údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Na základě klinických studií a PK analýzy, není nutné upravovat dávkování u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku nebyla stanovena u pacientů s terminálním stadiem selhání ledvin [clearance kreatininu (Clcr) méně než 15 ml/min podle rovnice Cockcrofta a Gaulta] a také u pacientů na dialýze. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stadiem selhání ledvin (viz bod 5.2) je třeba postupovat s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku TAGRISSO nebyla stanovena u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se užívá perorálně. Tabletou je nutno spolknout celou a zapít vodou. Tableta se nesmí drtit, dělit nebo kousat.

Pokud pacient není schopen spolknout tabletu, lze tabletu rozpustit v 50 ml neperlivé vody. Je nutno vhodit tabletu do vody bez drcení, míchat do úplného rozpuštění a ihned vypít. Poté je třeba přidat další půl sklenice vody, aby nezůstaly žádné zbytky a ihned vypít. Jiné tekutiny se nemají používat.

Pokud je nutné podání pomocí nazogastrické sondy, použije se stejný postup popsany výše, avšak za použití objemu 15 ml na úvodní rozpuštění a 15 ml na vypláchnutí zbytků. Výsledných 30 ml tekutiny má být aplikováno podle doporučení výrobce nazogastrické sondy s případnými proplachy vodou. Disperze a zbytky by měly být podány do 30 minut od vložení tablety do vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Třezalka tečkovaná se nesmí užívat souběžně s přípravkem TAGRISSO (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hodnocení stavu mutace EGFR

Při zvažování použití přípravku TAGRISSO jako adjuvantní léčby po úplné resekci nádoru u pacientů s NSCLC je důležité potvrdit přítomnost mutace EGFR (delece exonu 19 (Ex19del) nebo substituční mutace L858R exonu 21 (L858R)). Validovaný test má být proveden v klinické laboratoři za použití DNA nádorové tkáně z biopsie nebo chirurgického vzorku.

Při zvažování použití přípravku TAGRISSO k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC je důležité potvrdit přítomnost mutace EGFR. Validovaný test má být proveden s použitím DNA získané ze vzorku nádorové tkáně nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) získané ze vzorku plazmy.

Potvrzení přítomnosti mutace EGFR (aktivační mutace EGFR pro léčbu v první linii nebo mutace T790M po progresi na terapii EGFR TKI nebo po terapii EGFR TKI) s použitím testu ze vzorku tkáně nebo plazmy indikuje způsobilost k léčbě přípravkem TAGRISSO. Pokud se testuje ctDNA ze vzorku plazmy a výsledek testování je negativní, doporučuje se, pokud je to možné, následně testovat i tkáňový vzorek z důvodu falešně negativních výsledků při testování plazmy.

Na určení stavu mutace EGFR se mají použít pouze robustní, spolehlivé a citlivé testy s prokázaným přínosem.

Intersticiální plicní nemoc (ILD)

U pacientů léčených přípravkem TAGRISSO v klinických studiích byla pozorována těžká, život ohrožující nebo fatální ILD nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumotitida). Ve většině případů došlo po přerušení léčby k zmírnění nebo ústupu projevů. Pacienti s anamnézou ILD, polékovou ILD, radiační pneumonitidou vyžadující léčbu steroidy nebo známkami klinicky aktivní ILD byli z klinických studií vyřazeni (viz bod 4.8).

ILD nebo ILD-podobné nežádoucí účinky byly hlášeny u 3,8 % z 1 479 pacientů, kterým byl podáván přípravek TAGRISSO ve studiích ADAURA, FLAURA a AURA. V pokročilém nebo metastazujícím stadiu onemocnění bylo hlášeno pět fatálních případů. V adjuvantní léčbě nebyly hlášeny žádné fatální případy. Výskyt ILD byl u pacientů japonského etnika 11,3 %, u pacientů asijského etnika 1,6 % a u neasijských pacientů 2,5 % (viz bod 4.8).

U všech pacientů s akutními projevy a/nebo nevysvětleným zhoršováním respiračních symptomů (např. dušnost, kašel a horečka) se má provést pečlivé vyšetření k vyloučení ILD. Léčbu tímto léčivým přípravkem je nutné přerušit na dobu do vyšetření těchto symptomů. Pokud je potvrzena diagnóza ILD, má se přípravek TAGRISSO vysadit a pokud je třeba, zahájí se vhodná léčba. Opětné zahájení léčby přípravkem TAGRISSO má být zváženo pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik pro jednotlivého pacienta.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

V souvislosti s léčbou přípravkem TAGRISSO byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) s frekvencí hlášení vzácné, resp. není známo. Před zahájením léčby mají být pacienti informováni o známkách a příznacích SJS a TEN. Pokud se objeví známky a příznaky s podezřením na SJS nebo TEN, má být léčba přípravkem TAGRISSO ihned přerušena. Léčba přípravkem Tagrisso má být ihned ukončena, pokud je diagnostikován SJS nebo TEN.

Prodloužení QTc intervalu

U pacientů léčených přípravkem TAGRISSO se objevuje prodloužení QTc intervalu. Prodloužení QTc intervalu může vést ke zvýšenému riziku komorových tachyarytmií (např. torsade de pointes) nebo náhlé smrti. Ve studiích ADAURA, FLAURA a AURA nebyly hlášeny žádné příhody arytmií (viz bod 4.8). Pacienti s klinicky významnými abnormalitami srdečního rytmu a vedení měřené jako klidové EKG (např. QTc interval delší než 470 ms), byli vyloučeni z těchto klinických studií (viz bod 4.8).

Pokud je to možné, osimertinib se nemá používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. U pacientů s městnavým srdečním selháním, abnormalitami elektrolytů, nebo užívajících léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval se má zvážit pravidelné monitorování EKG a elektrolytů. U pacientů, u kterých se prodlouží QTc interval na více než 500 ms u nejméně 2 separátních měření EKG, se má přípravek vysadit, dokud se interval QTc nezkrátí na méně než 481 ms nebo do návratu k výchozí hodnotě, pokud byl QTc interval delší nebo roven 481 ms. Poté se má přípravek TAGRISSO znovu nasadit ve snížené dávce, jak je popsáno v tabulce 1. Osimertinib se má trvale vysadit u pacientů, u kterých dojde k prodloužení QTc intervalu v kombinaci s kteroukoli následující komplikací: torsades de pointes, polymorfní komorová tachykardie, známky/příznaky závažné arytmie.

Změny srdeční kontraktility

Ve všech klinických studiích došlo ke snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) o 10 procentních bodů nebo více a ke snížení na méně než 50 % u 3,2 % pacientů (40/1 233) léčených přípravkem TAGRISSO, u kterých byla vyšetřena LVEF na počátku léčby a alespoň jednou později. U pacientů s rizikovými srdečními faktory a při stavech, které mohou ovlivnit LVEF, je třeba zvážit monitorování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF na počátku a v průběhu léčby. U pacientů, u kterých se objeví relevantní známky/příznaky během léčby, je třeba zvážit sledování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF. V adjuvantní, placebem kontrolované studii (ADAURA) došlo ke snížení LVEF o 10 procentních bodů nebo více a ke snížení na méně než 50 % u 1,6 % (5/312) pacientů léčených přípravkem TAGRISSO a u 1,5 % (5/331) pacientů léčených placebem.

Keratitida

Keratitida byla hlášena u 0,7 % (n = 10) z 1 479 pacientů léčených přípravkem TAGRISSO ve studiích ADAURA, FLAURA a AURA. Pacienti se známkami a příznaky naznačujícími keratitidu, jako je akutní nebo zhoršující se: zánět očí, slzení, světlolplachost, rozmazané vidění, bolest očí a/nebo zarudnutí očí, mají být okamžitě odesláni k oftalmologovi (viz bod 4.2, tabulka 1).

Aplastická anémie

V souvislosti s léčbou osimertinibem byly hlášeny vzácné případy aplastické anémie, včetně fatálních případů. Před zahájením léčby mají být pacienti informováni o známkách a příznacích aplastické anémie včetně např. přetrvávající horečky, modřin, krvácení, bledosti, infekce a únavy. Pokud se vyvinou známky a příznaky naznačující aplastickou anémii, je třeba pacienta pečlivě sledovat a zvážit přerušování nebo ukončení léčby osimertinibem. Osimertinib má být vysazen u pacientů s potvrzenou aplastickou anémií (viz bod 4.2).

Věk a tělesná hmotnost

U starších pacientů (> 65 let) nebo u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg) může být zvýšené riziko vzniku nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšší. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé sledování (viz bod 4.8).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Silné induktory CYP3A4 mohou snížit expozici osimertinibu. Osimertinib může zvýšit expozici substrátů BCRP (breast cancer resistant protein) a glykoproteinu-P (P-gp).

Léčivé látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace osimertinibu

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že metabolismus fáze I osimertinibu probíhá převážně přes CYP3A4 a CYP3A5. Souběžné podávání pacientům v klinické farmakokinetické studii s 200 mg itrakonazolu dvakrát denně (silný inhibitor CYP3A4) nemělo klinicky významný vliv na expozici osimertinibu (plocha pod křivkou koncentrací (AUC) se zvětšila o 24 % a C_{max} se snížila o 20 %). Inhibitory CYP3A4 tedy pravděpodobně neovlivňují expozici osimertinibu. Další katalyzující enzymy nebyly identifikovány.

Léčivé látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace osimertinibu

Pokud byl osimertinib podáván v klinické farmakokinetické studii pacientům souběžně s rifampicinem (600 mg denně po dobu 21 dnů), snížila se AUC osimertinibu v rovnovážném stavu o 78 %. Podobně se snížila expozice metabolitu AZ5104 o 82 % pro AUC, resp. o 78 % pro C_{max} . Doporučuje se nepodávat souběžně přípravek TAGRISSO se silnými induktory CYP3A (např. fenytoin, rifampicin a karbamazepin). Středně silné induktory CYP3A4 (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) mohou též snižovat expozici osimertinibu a mají se používat s opatrností nebo zcela vyloučit, pokud je to možné. Nejsou dostupné žádné klinické údaje, na podkladě kterých by bylo možné doporučit úpravu dávkování přípravku TAGRISSO. Souběžné podávání třezalky tečkované je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Vliv léčivých látek snižujících sekreci žaludeční kyseliny na osimertinib

Souběžné podávání s omeprazolem v klinické farmakokinetické studii nevedlo ke klinicky relevantním změnám expozice osimertinibu. Látky, které modifikují žaludeční pH, mohou být souběžně podávány s přípravkem TAGRISSO bez jakýchkoli omezení.

Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem TAGRISSO

Na základě studií *in vitro* je osimertinib kompetitivním inhibitorem transportérů BCRP.

Souběžné podávání přípravku TAGRISSO s rosuvastatinem (citlivý substrát BCRP) v klinické farmakokinetické studii vedlo ke zvýšení AUC a C_{max} rosuvastatinu o 35 %, resp. 72 %. Pacienti užívající souběžně léčivé přípravky s chováním v organismu závislým na BCRP a s úzkým terapeutickým indexem, mají být pečlivě monitorováni na známky změněné tolerance souběžné léčby jako výsledku zvýšené expozice při léčbě s přípravkem TAGRISSO (viz bod 5.2).

Souběžné užívání přípravku TAGRISSO se simvastatinem (citlivý substrát CYP3A4) v klinické farmakokinetické studii vedlo ke snížení AUC a C_{max} simvastatinu o 9 %, resp. 23 %. Tyto změny jsou malé a pravděpodobně nemají klinický význam. Klinické farmakokinetická interakce se substráty CYP3A4 jsou nepravděpodobné. Riziko snížení expozice hormonální antikoncepce nelze vyloučit.

V klinické interakční studii Pregnane X Receptor (PXR) vedlo souběžné podávání přípravku TAGRISSO s fexofenadinem (substrát P-gp) ke zvýšení AUC a C_{max} fexofenadinu o 56 % (90 % CI 35, 79) resp. 76 % (90 % CI 49, 108) po jedné dávce a o 27 % (90 % CI 11, 46) resp. 25 % (90 % CI 6, 48) v ustáleném stavu. Pacienti, kteří souběžně užívají léčivé přípravky s dispozicí závislou na P-gp a s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin, dabigatran, aliskiren), mají být pečlivě sledováni na známky změněné snášenlivosti v důsledku zvýšené expozice souběžně podávaného léčivého přípravku během užívání přípravku TAGRISSO (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

V průběhu léčby přípravkem TAGRISSO mají být ženy ve fertilním věku poučeny, že nemají otěhotnět. Pacienti mají být poučeni, aby používali účinnou antikoncepci v období, které následuje po ukončení léčby tímto přípravkem: nejméně 2 měsíce u žen a 4 měsíce u mužů. Riziko snížení expozice hormonální antikoncepce nelze vyloučit.

Těhotenství

Neexistují žádné nebo pouze omezené údaje o použití osimertinibu u těhotných žen. Studie u zvířat odhalily reprodukční toxicitu (embryoletalita, zpomalený růst plodů a úmrtí čerstvě narozených mláďat, viz bod 5.3). Na základě mechanismu účinku a předklinických údajů může osimertinib poškodit plod, pokud je podáván těhotným ženám. Přípravek TAGRISSO se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu osimertinibem.

Kojení

Není známo, zda se osimertinib/ metabolity vylučují do mateřského mléka u člověka. Neexistuje dostatek informací o vylučování osimertinibu a jeho metabolitů do mléka u zvířat. Osimertinib a jeho metabolity byly zjištěny u kojených mláďat a byl zjištěn špatný růst a snížené přežití mláďat (viz bod 5.3). Riziko pro kojence nelze vyloučit. Kojení má být po dobu léčby přípravkem TAGRISSO přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku TAGRISSO na fertilitu u člověka. Výsledky ze studií u zvířat ukazují, že osimertinib ovlivňuje samčí a samičí reprodukční orgány a může zhoršit fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TAGRISSO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Studie u pacientů s NSCLC s pozitivní mutací EGFR

Údaje uvedené níže odpovídají expozici přípravku TAGRISSO u 1 479 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s pozitivní mutací EGFR. Tito pacienti užívali přípravek TAGRISSO v dávce 80 mg denně ve třech randomizovaných studiích fáze 3 (ADAURA, adjuvantní léčba; FLAURA, první linie léčby a AURA3, pouze druhá linie léčby), dvou jednoramenných studiích (AURAex a AURA2 - druhá nebo pozdější linie léčby) a v jedné studii fáze 1 (AURA1, první nebo pozdější linie léčby) (viz bod 5.1). Většina nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1 nebo 2. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (NÚ) byl průjem (47 %), vyrážka (45 %) paronychie (33 %), suchá kůže (32 %) a stomatitida (24 %). Nežádoucích účinků stupně 3, resp. 4 ve všech studiích bylo 10 %, resp. 0,1 %. Ke snížení dávky v důsledku NÚ u pacientů léčených přípravkem TAGRISSO 80 mg jednou denně se přistoupilo u 3,4 % pacientů. K vysazení léčby v důsledku nežádoucích účinků se přistoupilo u 4,8 % pacientů.

Pacienti s anamnézou ILD, ILD indukovanou léky, radiační pneumonitidou, která vyžadovala léčbu steroidy, nebo jakoukoli známkou klinicky aktivní ILD byli z klinických studií vyloučeni. Pacienti

s klinicky závažnými abnormalitami srdečního rytmu a vodivosti podle měření klidového elektrokardiogramu (EKG) (např. QTc interval delší než 470 ms) byly z těchto studií vyloučeny. Pacienti byli vyšetřeni na LVEF při screeningu a poté každých 12 týdnů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky byly zařazeny do kategorií podle četností v tabulce 2 na základě výskytu hlášení srovnatelných nežádoucích příhod v souhrnných výsledcích 1 479 pacientů s NSCLS s pozitivní mutací EGFR, kteří užívali přípravek TAGRISSO v dávce 80 mg denně ve studiích ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex a AURA2 a AURA1.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů (SOC) v MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četností, nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny první. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Dále, odpovídající kategorie frekvencí pro každý nežádoucí účinek jsou odvozeny z konvence CIOMS III a jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené ve studiích ADAURA, FLAURA a AURA^a

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Terminologie MedDRA	CIOMS popis/celková frekvence (všechny stupně podle CTCAE)^b	Frekvence podle CTCAE stupně 3 nebo vyšší^b
Poruchy krve a lymfatického systému	Aplastická anémie	Vzácné (0,07 %)	0,07 %
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Velmi časté (19 %)	1,1 %
Srdeční poruchy	Srdeční selhání	Méně časté (0,3 %)	0,1 %
Poruchy oka	Keratitida ^c	Méně časté (0,7 %)	0,1 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe	Časté (5 %)	0
	Intersticiální plicní onemocnění ^d	Časté (3,8 %)	1,1 %
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté (47 %)	1,4 %
	Stomatitida ^e	Velmi časté (24 %)	0,5 %
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ^g	Velmi časté (45 %)	0,7 %
	Paronychie ^h	Velmi časté (33 %)	0,4 %
	Suchá kůže ⁱ	Velmi časté (32 %)	0,1 %
	Pruritus ^j	Velmi časté (17 %)	0,1 %
	Alopecie	Časté (4,6 %)	0
	Kopřivka	Časté (1,9 %)	0,1 %
	Syndrom palmo-plantární erytrodysestezie	Časté (1,7 %)	0
	Multiformní erytém ^k	Méně časté (0,3 %)	0 %

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Terminologie MedDRA	CIOMS popis/celková frekvence (všechny stupně podle CTCAE)^b	Frekvence podle CTCAE stupně 3 nebo vyšší^b
	Kožní vaskulitida ^l	Méně časté (0,3 %)	0
	Toxická epidermální nekrolýza ^m	Není známo	
	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁿ	Vzácné (0,02 %)	
Vyšetření	Prodloužení QTc intervalu ^o	Méně časté (0,8 %)	
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi	Časté (1,6 %)	0,3 %
	Snížení ejekční frakce levé komory ^{p, q}	Časté (3,2 %)	
(Zjištění na podkladě výsledků znamenajících posun stupně podle CTCAE)	Snížení počtu leukocytů ^p	Velmi časté (65 %)	1,2 %
	Snížení počtu lymfocytů ^p	Velmi časté (62 %)	6,1 %
	Snížení počtu trombocytů ^p	Velmi časté (53 %)	1,2 %
	Snížení počtu neutrofilů ^p	Velmi časté (33 %)	3,2 %
	Zvýšení kreatininu v krvi ^p	Časté (9 %)	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myositida	Vzácné (0,07 %)	

^a Souhrnné údaje ze studií ADAURA, FLAURA a AURA, AURA3, AURAx, AURA2 a AURA1; zahrnuty jsou pouze případy u pacientů, kterým byla podána nejméně jedna dávka přípravku TAGRISSO jako jejich randomizovaná léčba.

^b Kritéria podle „National Cancer Institute Common Terminology“ pro nežádoucí příhody, verze 4.0.

^c Zahrnuje: defekt epitelu rohovky, erozi rohovky, keratitidu, tečkovitou keratitidu.

^d Zahrnuje: intersticiální plicní onemocnění (1,8 %), pneumonitidu (1,9 %) organizující se pneumonie (0,07 %).

^e Bylo hlášeno 5 příhod stupně 5 (fatální) podle CTCAE

^f Zahrnuje vředy v ústech, stomatitidu.

^g Zahrnuje akné, dermatitidu, akneiformní dermatitidu, polékový kožný výsev, erytém, folikulitidu, pustulózní vyrážku, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulární vyrážku, papulární vyrážku, pustulózní vyrážku, svědící vyrážku, vezikulózní vyrážku, kožní eroze.

^h Zahrnuje poruchy nehtového lůžka, zánět nehtového lůžka, infekci nehtového lůžka, diskoloraci nehtů, nehtovou pigmentaci, poruchu nehtů, toxicitu nehtů, dystrofii nehtů, infekci nehtů, rýhování nehtů, onychalgiu, lámání nehtů (onychoklazi), uvolnění nehtů z nehtového lůžka (onycholýzu), odpadávání nehtů (onychomadézu), onychomalacii, paronychii.

ⁱ Zahrnuje suchou kůži, ekzém, kožní fisury, xerodermii, xerózu.

^j Zahrnuje svědění víček, svědění, generalizované svědění.

^k U pěti pacientů z 1 479 pacientů ve studiích ADAURA, AURA a FLAURA byl hlášen multiformní erytém. V poregistračním období byly také hlášeny případy multiformního erytému, včetně 7 příhod z poregistrační observační studie (n = 3578).

^l Odhadovaná frekvence. Horní hranice 95% CI pro bodový odhad je 3/1 142 (0,3 %).

^m Hlášeno z postmarketingu.

ⁿ Jedna příhoda byla hlášena ve studii po registraci přípravku a frekvence výskytu byla odvozena ze studií ADAURA, FLAURA a AURA a ze studie po registraci přípravku (n=5057).

^o Představuje výskyt pacientů, u kterých bylo zjištěno prodloužení intervalu QTcF > 500 ms.

- ^p Uvádí výskyt laboratorních zjištění, nikoliv hlášené nežádoucí příhody.
^q Představuje pokles větší nebo rovný 10 procentním bodům a pokles na méně než 50 %.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Intersticiální plicní nemoc (ILD)

Ve studiích ADAURA, FLAURA a AURA byl výskyt ILD u japonského etnika 11 %, u nejaponského asijského etnika 1,6 % a u neasijských pacientů 2,5 %. Medián doby do nástupu ILD nebo ILD-imitujících nežádoucích účinků byl 84 dnů (viz bod 4.4).

Prodloužení QTc intervalu

Z celkového počtu 1 479 pacientů léčených přípravkem TAGRISSO 80 mg ve studiích ADAURA, FLAURA a AURA mělo 0,8 % (n = 12) pacientů QTc interval delší než 500 ms a u 3,1 % pacientů (n = 46) došlo k prodloužení QTc intervalu o více než 60 ms ve srovnání s výchozí hodnotou. Farmakokinetická/ farmakodynamická analýza s přípravkem TAGRISSO předpověděla na koncentraci závislé prodloužení QTc intervalu. Ve studiích ADAURA, FLAURA nebo AURA nebyly hlášeny žádné arytmie v souvislosti s prodloužením intervalu QTc (viz body 4.4 a 5.1).

Gastrointestinální účinky

Ve studiích ADAURA, FLAURA a AURA byl hlášen průjem u 47 % pacientů, z toho bylo 38 % příhod stupně 1, 7,9 % stupně 2 a 1,4 % stupně 3; nebyla hlášena žádná příhoda stupně 4 nebo 5. U 0,3 % pacientů bylo třeba snížit dávku a u 2 % pacientů přerušit léčbu. Ve čtyřech případech (0,3 %) byla léčba vysazena trvale. Ve studiích ADAURA, FLAURA a AURA3 byl medián doby do nástupu příhody 22 dnů, 19 dnů, resp. 22 dnů a medián trvání příhod stupně 2 11 dnů, 19 dnů, resp. 6 dnů.

Hematologické příhody

U pacientů léčených přípravkem TAGRISSO bylo pozorováno časné snížení mediánu laboratorních hodnot počtu leukocytů, lymfocytů, neutrofilů a trombocytů, které se časem stabilizovalo a poté zůstalo nad dolní hranici normálních hodnot. Byly hlášeny nežádoucí příhody leukopenie, lymfopenie, neutropenie a trombocytopenie, z nichž většina byla mírné nebo středně těžké závažnosti a nevedla k přerušení užívání přípravku. V souvislosti s léčbou osimertinibem byly hlášeny vzácné případy aplastické anémie, včetně fatálních příhod. Osimertinib má být vysazen u pacientů s potvrzenou aplastickou anémií (viz body 4.2 a 4.4).

Starší populace

Ve studii ADAURA, FLAURA a AURA3 (n = 1 479) bylo 43 % pacientů 65letých a starších a 75letých a starších bylo 12 %. Ve srovnání s mladšími subjekty (< 65) došlo u více subjektů ≥ 65 let k výskytu nežádoucích účinků, které měly za následek úpravu dávky studovaného léčiva (přerušeni nebo snížení) (16 % vs. 9 %). Typ hlášených nežádoucích příhod byl podobný a nezávislý na věku. U starších pacientů se ve srovnání s mladšími častěji vyskytoval stupeň 3 nebo vyšší nežádoucích účinků (13 % vs. 8 %). Celkově nebyly pozorovány rozdíly v účinnosti mezi těmito a mladšími subjekty. Analýzou výsledků studií AURA fáze 2 byl zjištěn konzistentní profil bezpečnosti a účinnosti.

Nízká tělesná hmotnost

Pacienti s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg) užívající přípravek TAGRISSO 80 mg hlásili vyšší frekvenci nežádoucích účinků stupně ≥ 3 (46 % vs. 31 %) a prodloužení QTc intervalu (12 % vs. 5 %) než pacienti s vyšší tělesnou hmotností (≥ 50 kg).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích s přípravkem TAGRISSO byl omezený počet pacientů léčen dávkami až 240 mg denně bez dávku limitující toxicity. Pacienti, kteří byli v těchto studiích léčeni přípravkem TAGRISSO v denních dávkách 160 mg a 240 mg udávali vyšší četnost a závažnost některých nežádoucích příhod typických pro EGFR TKI (především průjem a kožní vyrážku) ve srovnání s dávkou 80 mg. Existují pouze omezené zkušenosti s náhodným předávkováním u člověka. Všechny jednotlivé případy pacientů, kdy pacient omylem užil ještě jednu denní dávku přípravku TAGRISSO, se obešly bez klinických následků.

Neexistuje žádná specifická léčba pro případy předávkování přípravkem TAGRISSO. V případě podezření na předávkování se má léčba přípravkem TAGRISSO přerušit a zahájí se symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EB04

Mechanismus účinku

Osimertinib je inhibitorem tyrozinkinázy (TKI). Je to ireverzibilní inhibitor EGFR s aktivačními mutacemi (EGFRm) a mutací T790M rezistentní k TKI.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že osimertinib má vysokou účinnost a inhibiční aktivitu proti EGFR u všech klinicky významných aktivačních mutací a mutace T790M v buněčných liniích NSCLC (zdánlivá IC₅₀s od 6 nM do 54 nM u fosforylovaného-EGFR). To vede k inhibici buněčného růstu, s významně nižší aktivitou proti EGFR v buněčných liniích divokého typu (zdánlivá IC₅₀s od 480 nM do 1,8 μM u fosforylovaného-EGFR). V podmínkách *in vivo* vedlo perorální podání osimertinibu ke zmenšení nádoru, jak u EGFRm, tak T790M štěpu NSCLC a u modelů transgenního myšího nádoru plic.

Elektrofyzologie srdce

Potenciál přípravku TAGRISSO prodlužovat QTc interval byl hodnocen u 210 pacientů, kterým byl ve studii AURA2 podáván osimertinib 80 mg denně. Ke zhodnocení vlivu osimertinibu na QTc interval byla pořízena sada záznamů EKG po podání jednotlivé dávky a v rovnovážném stavu.

Farmakokineticko-farmakodynamická analýza předpověděla léčivem navozené prodloužení QTc intervalu při dávce 80 mg 14 ms s horní hranicí 16 ms (90% CI).

Klinická účinnost a bezpečnost

Adjuvantní léčba NSCLC s pozitivní mutací EGFR, po předchozí adjuvantní chemoterapii nebo bez adjuvantní chemoterapie – studie ADAURA

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (ADAURA) byla prokázána účinnost a bezpečnost přípravku TAGRISSO při adjuvantní léčbě pacientů s NSCLC s prokázanou

pozitivní mutací EGFR (Ex19del nebo L858R), u kterých byla provedena úplná resekce nádoru po předchozí adjuvantní chemoterapii nebo bez adjuvantní chemoterapie.

U vhodných pacientů s resekovatelnými nádory ve stadiu IB - IIIA (podle 7. vydání American Joint Commission on Cancer [AJCC]) bylo požadováno stanovení výskytu mutace EGFR (Ex19del nebo L858R) za použití testu na mutace EGFR cobas prospektivně provedeného pomocí biopsie nebo chirurgického vzorku v centrální laboratoři.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem TAGRISSO (n = 339, 80 mg perorálně jednou denně) nebo placebem (n = 343) po zotavení z chirurgického zákroku a standardní adjuvantní chemoterapii, pokud byla podána. Pacienti, kteří nedostali adjuvantní chemoterapii, byli randomizováni do 10 týdnů, a pacienti, kteří dostávali adjuvantní chemoterapii, do 26 týdnů po chirurgickém zákroku. Randomizace byla stratifikována podle typu mutace EGFR (Ex19del nebo L858R), etnického původu (asijského nebo neasijského) a stagingu na základě perkutánní transthorakální jehlové biopsie (pTNM) (IB nebo II nebo IIIA) podle 7. vydání AJCC. Léčba byla podávána až do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu 3 let.

Hlavním měřítkem účinnosti bylo přežití bez onemocnění (DFS) hodnoceném zkoušejícím v populaci ve stadiu II-IIIa. DFS podle hodnocení zkoušejícího v populaci stadia IB-IIIa (celková populace) bylo dalším měřítkem účinnosti. Dalším měřítkem účinnosti byl poměr DFS, celkové přežití (OS), poměr OS a doba do zhoršení kvality života související se zdravím (HRQoL) SF-36.

Vstupní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění v celé studijní populaci byly: medián věku 63 let (rozmezí 30-86 let), ≥ 75 let (11 %), ženy (70 %), Asiaté (64 %), nekuřáci (72 %), výkonnostní status Světové zdravotnické organizace (WHO) 0 (64 %) nebo 1 (36 %), stadium IB (31 %), stadium II (34 %), resp. IIIA (35 %). Pokud jde o stav mutace EGFR, 55 % bylo exonu 19 a 45 % bylo substituční mutace exonu 21 L858R; 9 pacientů (1 %) mělo zároveň také *de novo* mutaci T790M. Většina (60 %) pacientů dostávala před randomizací adjuvantní chemoterapii (26 % IB; 71 % IIA; 73 % IIB; 80 % IIIA). V době ukončení analýzy DFS bylo 205 (61 %) pacientů stále na aktivní léčbě; ze 73 (11 %) pacientů, kteří měli příležitost dokončit 3leté léčebné období, bylo 40 (12 %) v rameni s osimertinibem a 33 (10 %) v rameni s placebem.

U 37 pacientů léčených přípravkem TAGRISSO došlo k recidivě onemocnění. Nejčastěji hlášenými místy opětovného výskytu onemocnění byly: plíce (19 pacientů); lymfatické uzliny (10 pacientů) a centrální nervový systém (CNS) (5 pacientů). K recidivě onemocnění došlo u 157 pacientů užívajících placebo. Nejčastěji hlášenými místy byly: plíce (61 pacientů); lymfatické uzliny (48 pacientů) a CNS (34 pacientů).

Studie ADAURA prokázala statisticky významné snížení rizika návratu onemocnění nebo úmrtí u pacientů léčených přípravkem TAGRISSO ve srovnání s pacienty léčenými placebem v populaci ve stadiu II-IIIa. Podobné výsledky byly pozorovány u populace stadia IB-IIIa.

Výsledky účinnosti studie ADAURA podle hodnocení zkoušejícího jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti ze studie ADAURA podle hodnocení zkoušejícího

Parametr účinnosti	Populace stadia II-IIIa		Populace stadia IB-IIIa	
	TAGRISSO (n = 233)	Placebo (n = 237)	TAGRISSO (n = 339)	Placebo (n = 343)
Přežití bez onemocnění				
Počet příhod (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)

Opakované onemocnění (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Úmrtí (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Medián DFS, měsíce (95% CI)	NC (38,8; NC)	19,6 (16,6; 24,5)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0; 35,0)
HR (99,06% CI); hodnota p	0,17 (0,11; 0,26); < 0,0001 ^a		0,20 (0,14; 0,30); < 0,0001 ^b	
Poměr DFS ve 12 měsících (%) (95% CI)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
Poměr DFS ve 24 měsících (%) (95% CI)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
Poměr DFS ve 36 měsících (%) (95% CI) ^{c, d}	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti; NC = nelze určit

Výsledky DFS na základě posouzení zkoušejícího

HR < 1 upřednostňuje TAGRISSO

Medián doby sledování u DFS byl 22,1 měsíce u pacientů užívajících přípravek TAGRISSO; 14,9 měsíce u pacientů užívajících placebo (populace ve stádiu II-IIIa) a 16,6 měsíců u pacientů užívajících placebo (populace ve stádiu IB-IIIa).

Výsledky DFS jsou z primární analýzy (17. ledna 2020).

^a Upraveno pro průběžnou analýzu (úplnost údajů 33 %) pro dosažení statistické významnosti byla vyžadována hodnota $p < 0,0094$.

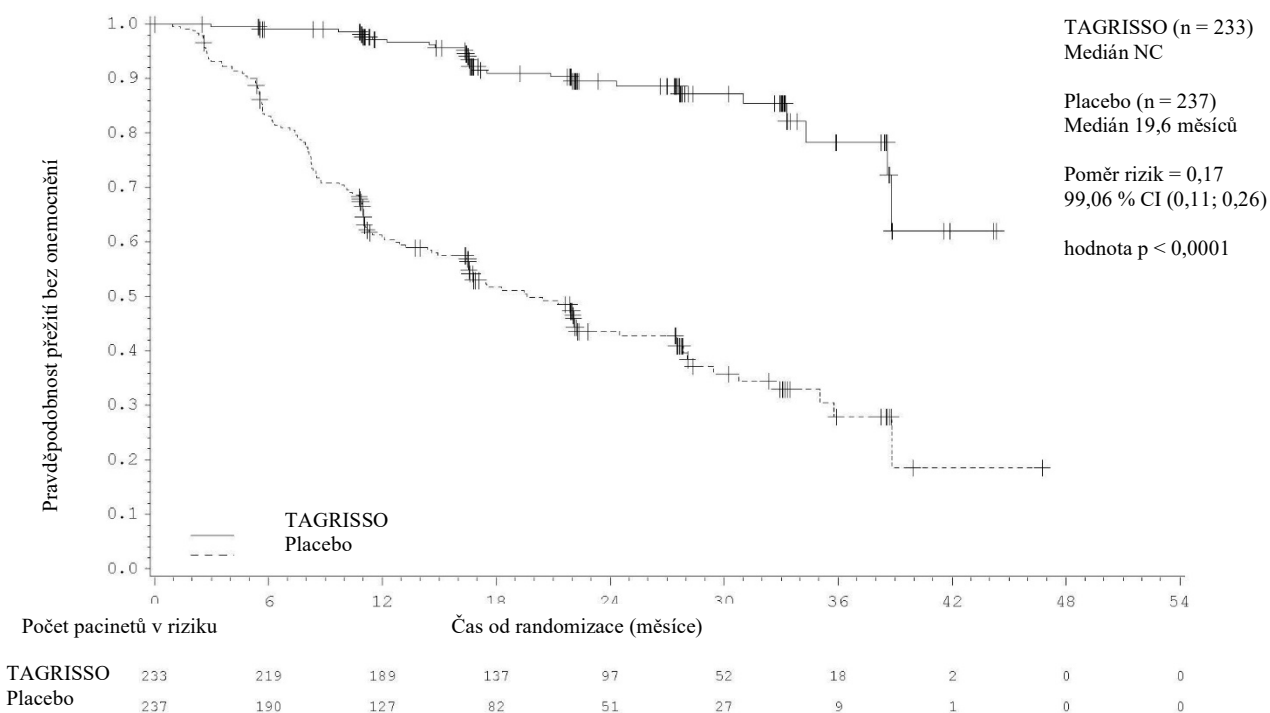
^b Upraveno pro průběžnou analýzu (úplnost údajů 29%) pro dosažení statistické významnosti byla vyžadována hodnota $p < 0,0088$.

^c Počet pacientů v riziku po 36 měsících byl 18 pacientů v rameni s přípravkem TAGRISSO a 9 pacientů v rameni s placebem (populace ve stádiu II-IIIa).

^d Počet pacientů v riziku po 36 měsících byl 27 pacientů v rameni s přípravkem TAGRISSO a 20 pacientů v rameni s placebem (populace ve stádiu IB-IIIa).

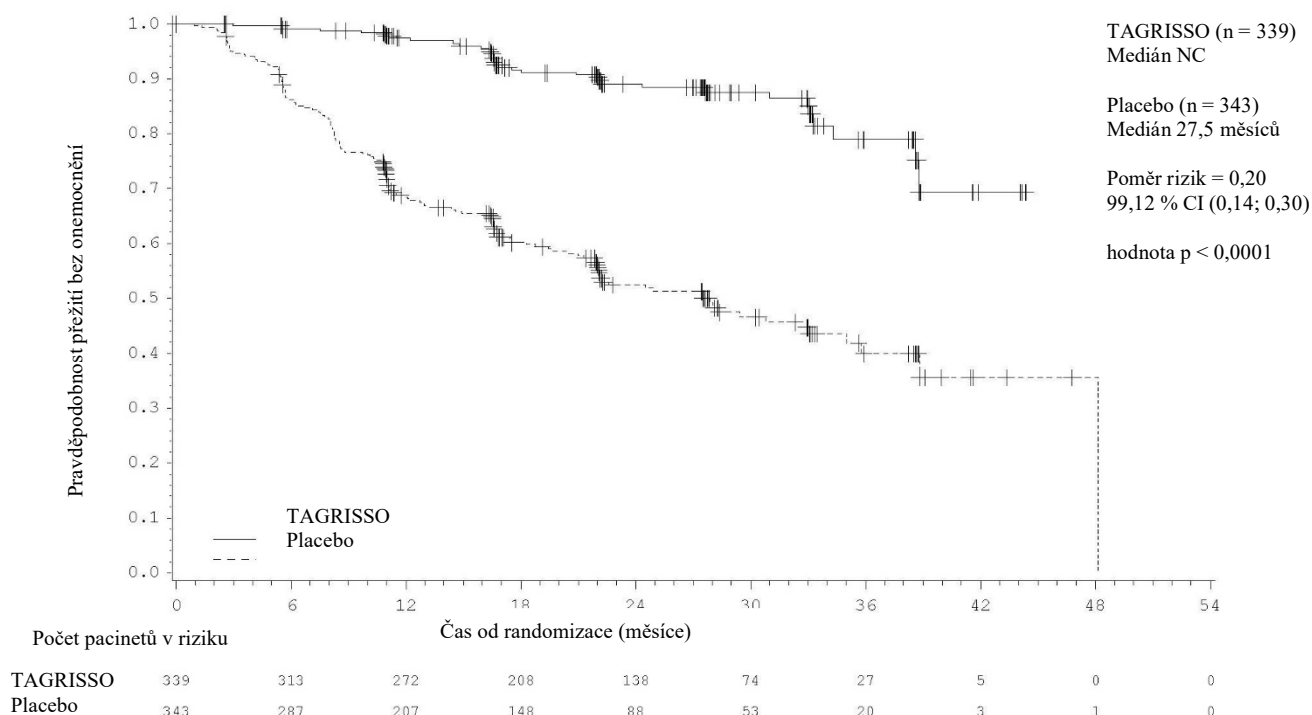
Konečná analýza OS (ukončení sběru dat: 27. ledna 2023) prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů léčených přípravkem TAGRISSO ve srovnání s placebem u populace ve stadiu II-IIIa (100 příhod OS [21% úplnost údajů]; HR= 0,49; 95,03 % CI: 0,33 - 0,73; hodnota $p=0,0004$) i u celkové populace (IB-IIIa; 124 případů OS [18% úplnost údajů]; HR=0,49; 95,03 % CI: 0,34 - 0,70 <; hodnota $p < 0,0001$). U obou populací nebylo dosaženo mediánu OS v žádném léčebném rameni a 95% CI nebylo možné vypočítat. Medián sledování OS u všech pacientů byl 59,9 měsíce (populace ve stadiu II-IIIa) a 60,4 měsíce (populace ve stadiu IB-IIIa) v rameni s přípravkem TAGRISSO a 56,2 měsíce (populace ve stadiu II-IIIa) a 59,4 měsíce (populace ve stadiu IB-IIIa) v rameni s placebem.

Obrazek 1. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez onemocnění u pacientů ve stadiu II-IIIa podle hodnocení zkoušejícího



+ cenzurovaní pacienti.
Hodnoty ve spodní části grafu ukazují počet pacientů v riziku
NC = nelze určit.

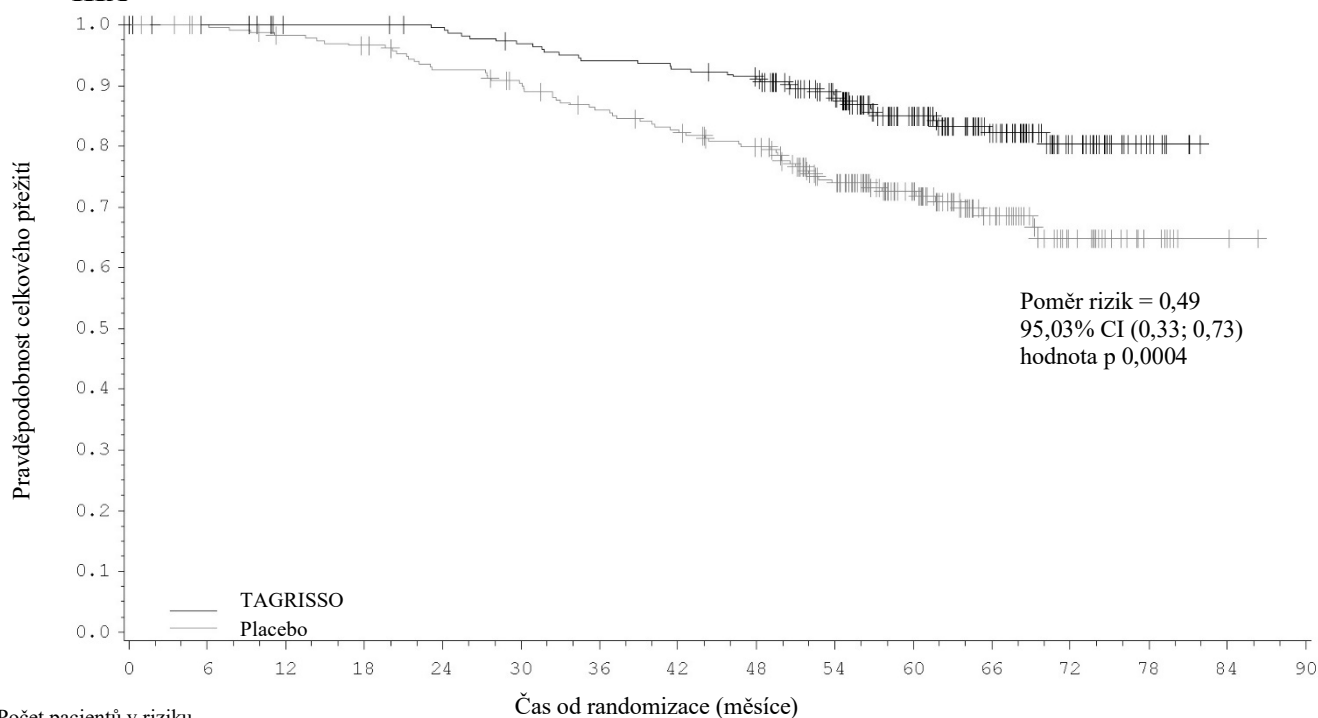
Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez onemocnění u pacientů ve stádiu IB-IIIa (celková populace) podle hodnocení zkoušejícího



+ cenzurovaní pacienti.
Hodnoty ve spodní části grafu ukazují počet pacientů v riziku

Přínos přípravku TAGRISSO na DFS ve srovnání s placebem byl konzistentní ve všech předem definovaných analyzovaných podskupinách, včetně etnického původu, věku, pohlaví a typu mutace EGFR (Ex19Del nebo L858R).

Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u pacientů ve stadiu II-III A

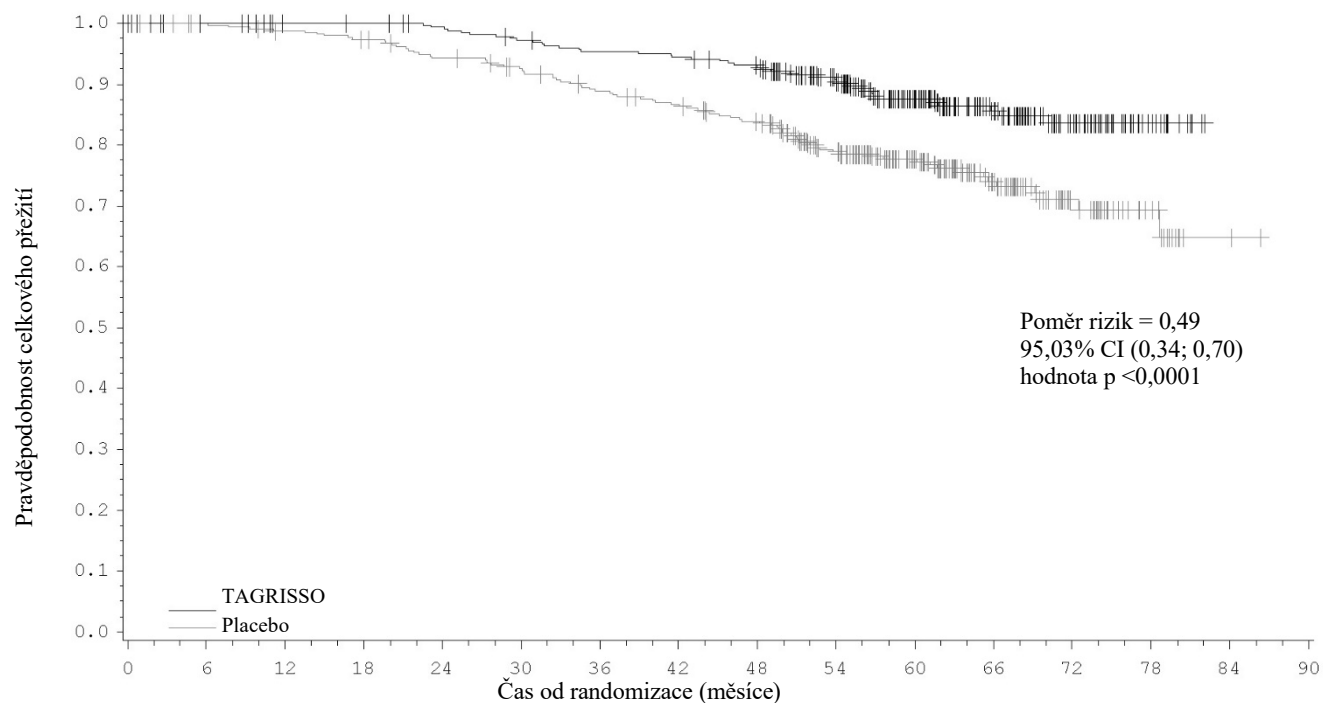


Počet pacientů v riziku		Čas od randomizace (měsíce)															
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
TAGRISSO	233	229	224	224	221	214	208	205	200	170	115	69	33	9	0	0	
Placebo	237	232	226	221	210	202	190	182	171	138	94	53	25	8	2	0	

+ cenzurovaní pacienti.

Hodnoty ve spodní části grafu ukazují počet pacientů v riziku.

Obrázek 4. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u pacientů ve stadiu IB-III A (celková populace)



Počet pacientů v riziku		Čas od randomizace (měsíce)															
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
TAGRISSO	339	332	325	324	319	311	304	301	294	252	176	108	50	15	0	0	
Placebo	343	338	332	326	314	304	290	281	267	223	164	97	44	17	3	0	

+ cenzurovaní pacienti.

Hodnoty ve spodní části grafu ukazují počet pacientů v riziku.

Průzkumná analýza CNS DFS (čas do opakovaného výskytu onemocnění CNS nebo úmrtí) u pacientů užívajících přípravku TAGRISSO ve srovnání s pacienty užívajícími placebo prokázala HR 0,18 (95% CI: 0,10; 0,33; $p < 0,0001$) pro celkovou populaci (stádia IB-IIIa).

Výsledky hlášené pacientem

Kvalita života související se zdravím (HRQL) ve studii ADAURA byla hodnocena pomocí dotazníku Short Form (36) Health Survey verze 2 (SF-36v2). SF-36v2 byl vyplňován po 12 týdnech, 24 týdnech a poté každých 24 týdnů vzhledem k randomizaci až do ukončení nebo přerušení léčby. Celkově byla HRQL hodnocena v obou ramenech po dobu až 30 měsíců, přičemž nejméně 70 % pacientů v populaci stádia II -IIIa nezaznamenalo klinicky významné zhoršení fyzické složky SF-36 nebo úmrtí (70 % vs. 76 % pro TAGRISSO vs. placebo) nebo v mentální složce SF-36 nebo úmrtí (70 % vs. 71 % pro TAGRISSO vs. placebo).

Dříve neléčení pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR – FLAURA

Účinnost a bezpečnost přípravku TAGRISSO v léčbě pacientů s lokálně pokročilým, nevhodným k chirurgickému řešení nebo radioterapii, nebo metastazujícím NSCLC s prokázanou mutací EGFR, kteří nebyli dříve léčeni systémově pro pokročilou nemoc, byla prokázána v randomizované dvojité zaslepené studii s aktivní kontrolou (FLAURA). Byly požadovány tkáňové vzorky z nádorové tkáně k potvrzení jedné ze dvou běžných mutací EGFR známých tím, že jsou citlivé na EGFR TKI (Ex19del nebo L858R) a potvrzených lokálním nebo centrálně realizovaným testováním.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do ramene s přípravkem TAGRISSO ($n = 279$, 80 mg perorálně jednou denně) nebo EGFR TKI komparátorem ($n = 277$; gefitinib 250 mg perorálně jednou denně nebo erlotinib 150 mg perorálně jednou denně). Randomizace byla stratifikována podle typu mutace EGFR (Ex19del nebo L858R) a etnické příslušnosti (asijská nebo neasijská). Pacientům byla léčba podávána, dokud ji tolerovali nebo do doby, kdy zkoušející určil, že pacient již nemá z prováděné léčby klinický prospěch. Pacientům, kterým byl podáván EGFR TKI komparátor, bylo dovoleno, aby po progresi onemocnění přešli do otevřené fáze léčby přípravkem TAGRISSO za předpokladu, že výsledkem testování jejich nádorové tkáně byla přítomná mutace T790M.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) podle posouzení zkoušejícího.

Vstupní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění v celé studijní populaci byly: medián věku 64 let (rozmezí 26-93 let), ≥ 75 let (14 %), ženy (63 %), běloši (36 %), Asiaté (62 %), nekuřáci (64 %), výkonnostní status podle WHO 0 nebo 1 (100 %), onemocnění metastazující do skeletu (36 %), mimohrudní viscerální metastázy (35 %), metastázy do CNS (21 %, identifikované při vstupu jako CNS léze, podle lékařské anamnézy, a/nebo předchozí chirurgický zákrok, a/nebo předchozí radioterapie cílená na metastázy v CNS).

Přípravek TAGRISSO prokázal klinicky relevantní a statisticky významné zlepšení PFS ve srovnání s komparátory EGFR TKI (medián 18,9 měsíce, resp. 10,2 měsíce, HR = 0,46; 95% CI: 0,37; 0,57, $p < 0,0001$). Výsledky účinnosti ze studie FLAURA podle posouzení zkoušejícím jsou shrnuty v tabulce 4 a Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je zobrazena na obrázku 5. Závěrečná analýza celkového přežití (OS při 58% úplnosti údajů) prokázala statisticky významné zlepšení s HR 0,799 (95,05% CI: 0,641; 0,997) a klinicky významně delší medián doby přežití u pacientů randomizovaných do větve s přípravkem TAGRISSO ve srovnání s EGFR TKI komparátory (tabulka 4 a obrázek 6). Ve 12, 18, 24. resp. 36. měsíci byl větší podíl pacientů léčených přípravkem TAGRISSO naživu (89 %, 81 %, 74 % resp. 54 %) ve srovnání s pacienty léčenými EGFR TKI komparátory (83 %, 71 %, 59 % resp. 44 %). Analýza cílových parametrů po progresi onemocnění ukázala, že PFS prospěch byl zachován i v následujících liniích léčby.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studii FLAURA dle posouzení zkoušejícího

Parametr účinnosti	TAGRISSO(n=279)	EGFR TKI komparátor (gefitinib nebo erlotinib) (n = 277)
Přežití bez progresse		
Počet příhod (62% úplnost údajů)	136 (49)	206 (74)
Medián PFS, měsíce (95% CI)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (95% CI); hodnota p	0,46 (0,37; 0,57); p < 0,0001	
Celkové přežití		
Počet úmrtí (58% úplnost údajů)	155 (56)	166 (60)
Medián OS, měsíce (95% CI)	38,6 (34,5; 41,8)	31,8 (26,6; 36,0)
HR (95,05% CI); hodnota p	0,799 (0,641; 0,997); p = 0,0462 †	
Objektivní výskyt odpovědi*¹		
Počet odpovědí (n), výskyt odpovědi (95% CI)	223 80 % (75, 85)	210 76 % (70, 81)
Odds ratio (95% CI); hodnota p	1,3 (0,9; 1,9); p = 0,2421	
Trvání odpovědi (DoR)*		
Medián DoR, měsíce (95% CI)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
Druhý PFS po zahájení první další léčby (PFS2)		
Počet pacientů s druhou progresí (%)	73 (26)	106 (38)
Medián PFS2, měsíce (95% CI)	NC (23,7; NC)	20,0 (18,0; NC)
HR (95% CI); hodnota p	0,58 (0,44; 0,78); p = 0,0004	
Čas od randomizace do první následné léčby nebo úmrtí (TFST)		

Počet pacientů, kterým byla podávána první následná léčba nebo zemřeli (%)	115 (41)	175 (63)
Medián TFST, měsíce (95 % CI)	23,5 (22,0; NC)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (95 % CI); hodnota p	0,51 (0,40; 0,64); p < 0,0001	
Čas od randomizace do druhé následné léčby nebo úmrtí (TSST)		
Počet pacientů, kterým byla podávána druhá následná léčba nebo zemřeli (%)	75 (27)	110 (40)
Medián TSST, měsíce (95% CI)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0; NC)
HR (95% CI); hodnota p	0,60 (0,45; 0,80); p = 0,0005	

HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti; NC = nelze vypočítat

Výsledky PFS, ORR, DoR a PFS2 jsou založeny na posouzení zkoušejícího dle pravidel RECIST.

*Na podkladě nepotvrzené odpovědi.

Medián sledování byl 15,0 měsíců u pacientů, kterým byl podáván přípravek TAGRISSO a 9,7 měsíce u pacientů, kterým byl podáván EGFR TKI komparátor.

Medián sledování doby přežití byl 35,8 měsíců u pacientů, kteří užívali přípravek TAGRISSO, a 27,0 měsíců u pacientů, kteří dostávali EGFR TKI komparátor.

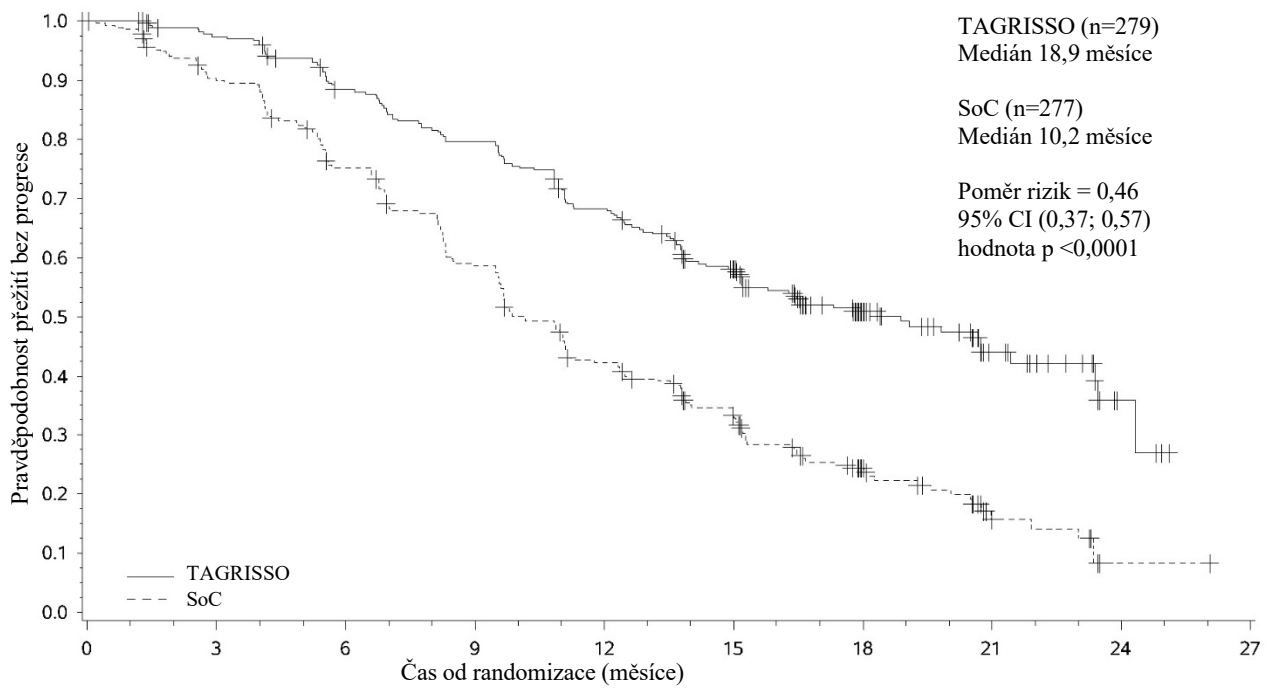
Výsledky PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST a TSST jsou aktualizovány ke dni 12. června 2017. Výsledky OS jsou aktualizovány ke dni 25. června 2019.

HR < 1 upřednostňuje TAGRISSO, poměr šancí (odds ratio) > 1 upřednostňuje TAGRISSO.

† Upraveno na prozatímní analýzu při 25% úplnosti údajů musí být hodnota p < 0,0495, aby bylo dosaženo statistické významnosti.

¹ ORR výsledky podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR) byly konzistentní s výsledky posouzení zkoušejícím; ORR podle posouzení BICR byla 78 % (95% CI : 73, 83) v rameni s přípravkem TAGRISSO a 70 % (95% CI : 65, 76) v rameni EGFR TKI komparátoru.

Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka pro přežití bez progresu dle posouzení zkoušejícího ve studii FLAURA

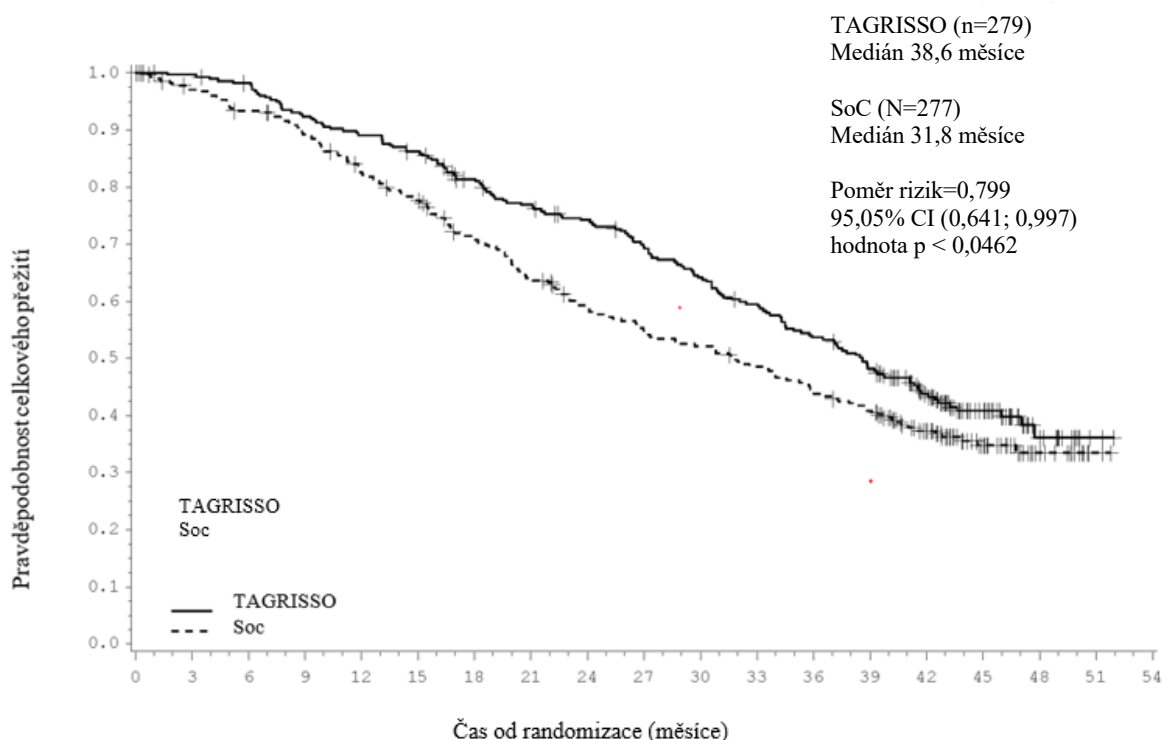


Počet pacientů v riziku										
TAGRISSO	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
SoC	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

+ cenzorovaní pacienti.

Hodnoty ve spodní části grafu ukazují počet pacientů v riziku.

Obrázek 6: Kaplanova-Meierova křivka pro přežití ve studii FLAURA



	Počet pacientů v riziku																		
TAGRISSO	279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138	123	86	50	17	2	0
SoC	277	263	252	239	219	205	182	165	148	138	131	121	110	101	72	40	17	2	0

+ Censorování pacienti

Hodnoty ve spodní části obrázku ukazují počet pacientů v riziku.

PFS prospěch přípravku TAGRISSO ve srovnání s EGFR TKI komparátorem byl konzistentní ve všech analyzovaných předem definovaných podskupinách zahrnujících etnickou příslušnost, věk, pohlaví, anamnézu kouření, status metastáz do CNS při vstupu do studie a typ mutace EGFR (delece exonu 19 nebo L858R).

Údaje o účinnosti na metastázy v CNS ve studii FLAURA

Pacienti s metastázami, u kterých nebylo vyžadováno podávání steroidů a se stabilním neurologickým nálezem po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby a podávání steroidů, mohli být zařazeni do studie FLAURA. Z 556 pacientů byl u 200 pacientů k dispozici vstupní sken mozku. Po posouzení skenů BICR vznikla skupina 128/556 (23 %) pacientů s metastázami v CNS a tyto údaje jsou shrnuty v tabulce 5. Účinnost na CNC podle RECIST v1.1 ve studii FLAURA prokázala statisticky významné zlepšení u CNS PFS (HR = 0,48; 95% CI: 0,26; 0,86; p = 0,014).

Tabulka 5. CNS účinnost podle BICR u pacientů s metastázami v CNS podle vstupního skenu mozku ve studii FLAURA

Parametr účinnosti	TAGRISSO n = 61	EGFR TKI komparátor (gefitinib nebo erlotinib) n = 67
CNS přežití bez progresu¹		
Počet příhod (%)	18 (30)	30 (45)
Medián CNS PFS, měsíce (95% CI)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
HR (95% CI); hodnota p	0,48 (0,26; 0,86); P=0.014	
CNS přežití bez progresu a naživu po 6 měsících (%) (95% CI)	87 (74; 94)	71 (57; 81)
CNS přežití bez progresu a naživu po	77 (62; 86)	56 (42; 68)

12 měsíců (%) (95% CI)

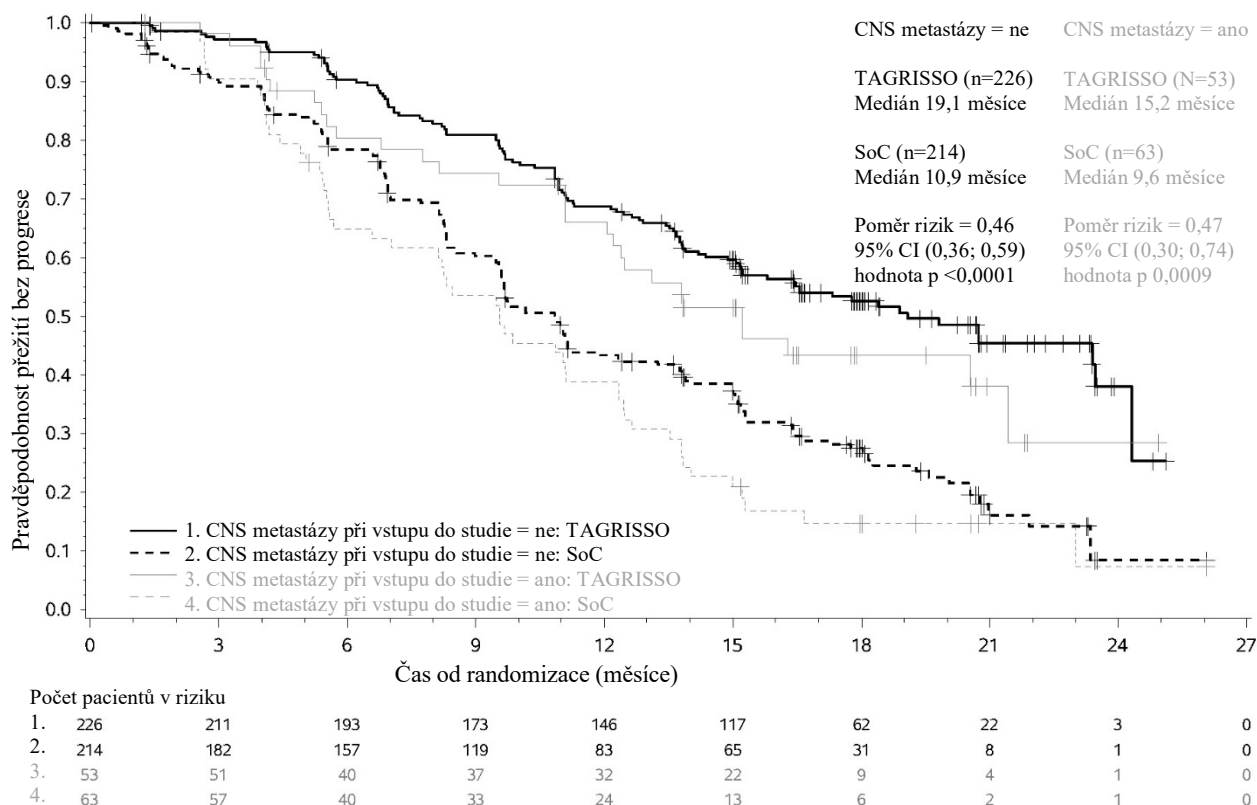
HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti; NC = nelze vypočítat

HR < 1 upřednostňuje TAGRISSO, odds ratio > 1 upřednostňuje TAGRISSO

¹ CNS PFS určený podle RECIST v1.1 CNS BICR (CNS měřitelné a neměřitelné léze při vstupu dle BICR); n = 61 pro TAGRISSO a n = 67 pro EGFR TKI komparátor; odpovědi nejsou potvrzeny

Předem specifikovaná PFS podskupina na základě statusu metastáz v CNS (identifikovaná jako CNS léze při vstupu, podle lékařské anamnézy, a/nebo předchozího chirurgického zákroku, a/nebo předchozí radioterapie cílené na metastázy v CNS) při vstupu do studie FLAURA je uvedena na obrázku 7. Bez ohledu na status CNS lézí při vstupu do studie bylo prokázáno, že pacienti léčení přípravkem TAGRISSO mají větší prospěch z léčby ve srovnání s EGFR TKI komparátorem a v tomto rameni bylo méně pacientů s novou lézí v CNS ve srovnání s ramenem EGFR TKI komparátor (TAGRISSO, 11/279 [3,9 %] ve srovnání s EGFR TKI komparátor, 34/277 [12,3 %]. V podskupině pacientů bez metastáz v CNS při vstupu do studie bylo v rameni TAGRISSO méně nových metastáz v CNS ve srovnání s ramenem EGFR TKI komparátor (7/226 [3,1 %] vs. 15/214 [7,0 %]).

Obrázek 7. Celkový PFS dle posouzení CNS metastáz zkoušejícím při vstupu do studie, Kaplanova-Meierova křivka (úplná analýza) ve studii FLAURA



+ censorování pacientů.

Hodnoty ve spodní části grafu ukazují počet pacientů v riziku.

Výsledky hlášené pacienty

Symptomy hlášené pacienty a kvalita života závislá na zdraví (HRQL) byly shromažďovány v elektronické podobě za použití dotazníku EORTC QLQ-C30 a jeho modulu pro plicní karcinom (EORTC QLQ-LC13). LC-13 byl zpočátku předkládán jednou týdně po dobu prvních 6 týdnů, dále pak každé 3 týdny před a po progresi. C30 byl posuzován každých 6 týdnů před a po progresi. Na počátku nebyly zaznamenány žádné rozdíly v symptomech hlášených pacienty, funkčních charakteristikách nebo HRQL ve studijních ramenech s přípravkem TAGRISSO a EGFR TKI komparátorem (gefitinib nebo erlotinib). Compliance po dobu prvních 9 měsíců byla všeobecně vysoká ($\geq 70\%$) a podobná v obou studijních ramenech.

Klíčové analýzy symptomů plicního karcinomu

Údaje shromážděné od vstupu do studie až do 9. měsíce prokázaly podobné zlepšení v rameni s přípravkem TAGRISSO a EGFR TKI komparátorem u pěti předem definovaných primárních PRO symptomů (kašel, dušnost, bolest na hrudi, únava, ztráta chuti k jídlu) se zlepšením u kašle, které dosáhlo stanovenou klinicky významnou úroveň. Až do 9. měsíce nebyl ve skupinách s přípravkem TAGRISSO a EGFR TKI komparátorem zjištěn klinicky významný rozdíl v symptomech hlášených pacienty (podle posouzení pro rozdíly ≥ 10 bodů).

HRQL a analýza zlepšení fyzické výkonnosti

V obou skupinách bylo hlášeno podobné zlepšení ve většině funkčních charakteristik a celkového stavu zdraví/HRQL, což ukazuje, že celkový stav zdraví pacientů se zlepšil. V období do 9. měsíce nebyly zjištěny ve skupinách s přípravkem TAGRISSO a s EGFR TKI komparátorem klinicky významné rozdíly ve funkčních nebo HRQL charakteristikách.

Předlčení pacienti s NSCLC s pozitivní mutací T790M ve studii AURA3

V randomizované otevřené studii fáze 3 s aktivní kontrolou (AURA3) byla prokázána účinnost a bezpečnost přípravku TAGRISSO v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC T790M, u kterých došlo k progresi onemocnění při léčbě nebo po léčbě EGFR TKI. Všichni pacienti měli před randomizací prokázanou mutací T790M EGFR identifikovanou v centrální laboratoři za pomoci diagnostického testu „cobas EGFR mutation test“. Status T790M mutace byl též hodnocen pomocí ctDNA extrahované ze vzorku plazmy odebrané v průběhu screeningu. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresce (PFS) podle posouzení zkoušejícího. Dalšími parametry účinnosti byly ORR, DoR a celkové přežití (OS) podle posouzení zkoušejícího.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 (přípravek TAGRISSO:douplet chemoterapie na bázi platiny) do větve s přípravkem TAGRISSO (n=279) nebo větve s doublet chemoterapií na bázi platiny (n=140). Randomizace byla realizována i podle etnického původu (asijského a ne-asijského). Pacienti v rameni s přípravkem TAGRISSO dostávali přípravek TAGRISSO 80 mg perorálně jednou denně dokud léčbu tolerovali nebo dokud měla léčba podle zkoušejícího klinický přínos pro pacienta. Chemoterapie sestávala z kombinace pemetrexedu 500 mg/m² a karboplatiny AUC5 nebo pemetrexedu 500 mg/m² a cisplatiny 75 mg/m² vždy 1. den každého 21denního cyklu po dobu až 6 cyklů. Pacienti bez progresce onemocnění po čtyřech cyklech chemoterapie na bázi platiny mohli pokračovat udržovací léčbou pemetrexedem (pemetrexed 500 mg/m² 1. den každého 21denního cyklu). Subjekty ve větvi s chemoterapií s objektivně radiologicky potvrzenou progresí onemocnění (podle zkoušejícího a potvrzenou nezávislým centrálním posouzením snímku) měly možnost zahájit léčbu přípravkem TAGRISSO.

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění celkové populace ve studii byly následující: medián věku 62, ≥ 75 let (15 %), ženy (64 %), běloši (32 %), Asiaté (65 %), nekuřáci (68 %), stav tělesné výkonnosti podle WHO 0 nebo 1 (100 %). Padesát čtyři procent (54 %) pacientů mělo mimohrudní viscerální metastázy, včetně 34 % pacientů s metastázami v CNS (identifikované při vstupu do studie jako léze v CNS, anamnesticky a/nebo verifikované předchozí operací a/nebo dřívější radioterapií metastáz v CNS) a 23 % pacientů jaterní metastázy. Čtyřicet dva procent (42 %) pacientů mělo metastázy ve skeletu.

Studie AURA3 prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientů léčených přípravkem TAGRISSO ve srovnání s chemoterapií. Výsledky účinnosti ve studii AURA3 dle posouzení zkoušejícího jsou shrnuty v tabulce 6 a Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je znázorněna na obrázku 8. Při konečné analýze OS nebyl mezi léčebnými rameny pozorován žádný statisticky významný rozdíl.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti dle posouzení zkoušejícího ve studii AURA3

Parametr účinnosti	TAGRISSO	Chemoterapie
--------------------	----------	--------------

	(n = 279)	(pemetrexed/cisplatina nebo pemetrexed/karboplatina) (n = 140)
Přežití bez progresse		
Počet příhod (% úplnosti dat)	140 (50)	110 (79)
Medián PFS, měsíce (95% CI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95 % CI); hodnota p	0,30 (0,23; 0,41); p < 0,001	
Celkové přežití¹ (OS)		
Počet úmrtí (% úplnosti dat)	188 (67,4)	93 (66,4)
Medián OS, měsíce (95% CI)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (95% CI); hodnota p	0,87 (0,67; 1,13); p = 0,277	
Výskyt objektivní odpovědi (ORR)²		
Počet odpovědí, výskyt odpovědi (95% CI)	197 71 % (65, 76)	44 31 % (24, 40)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI); hodnota p	5,4 (3,5; 8,5); p < 0,001	
Trvání odpovědi (DoR)²		
Medián DoR, měsíce (95% CI)	9,7 (8,3; 1,16)	4,1 (3,0; 5,6)

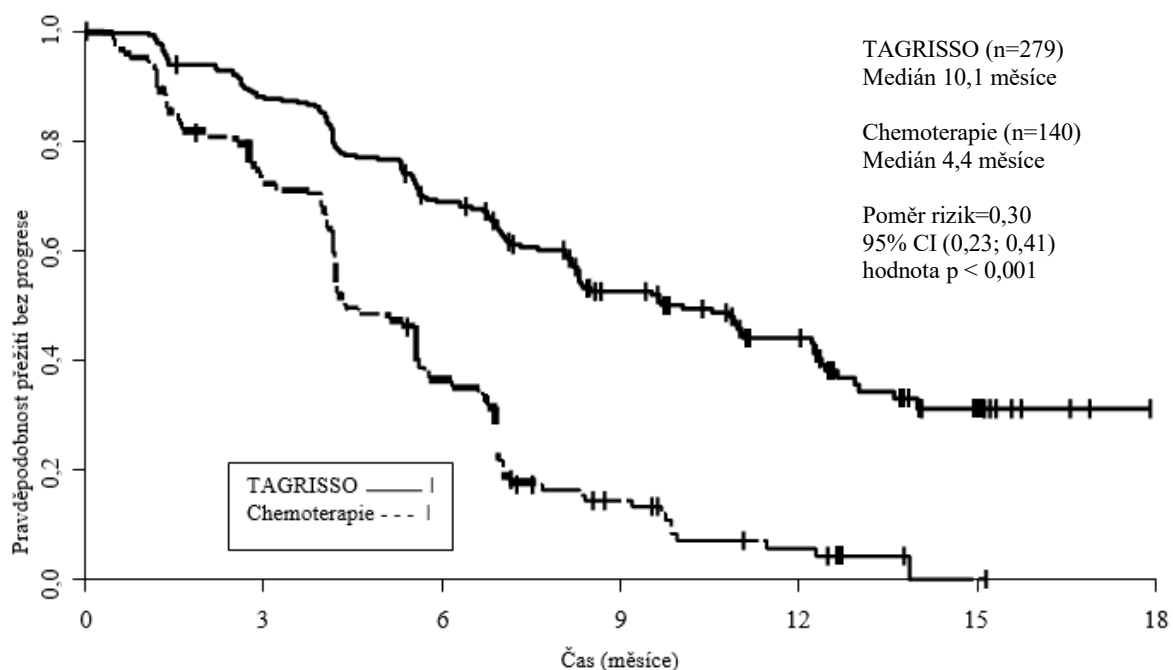
HR=poměr rizik; CI= interval spolehlivosti; NC=nelze vypočítat; OS=celkové přežití

Všechny výsledky účinnosti jsou založeny na posouzení zkoušejícím podle kritérií RECIST

¹Konečná analýza OS byla provedena při 67% úplnosti dat. CI pro HR byl upraven podle předchozí interim analýzy. Analýza OS nebyla upravena pro potenciálně zavádějící vlivy tzv. „cros-overu“ (99 pacientů [71 %] v rameni s chemoterapií dostalo následně léčbu osimertinibem).

²ORR a DoR výsledky dle posouzení zkoušejícího byly konzistentní s výsledky podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR); ORR byl podle hodnocení BICR 64,9 % [95% CI: 59,0; 70,5] u osimertinibu a 34,3 % [95% CI: 25,6; 42,8] u chemoterapie; DoR byl podle hodnocení BICR 11,2 měsíce (95% CI: 8,3; NC) u osimertinibu a 3,1 měsíce (95% CI: 2,9; 4,3) u chemoterapie.

Obrázek 8. Kaplanova-Meierova křivka pro přežití bez progresse podle hodnocení zkoušejícího ve studii AURA3



Počet pacientů v riziku	0	3	6	9	12	15	18
TAGRISSO	279	240	162	88	50	13	0
Chemoterapie	140	93	44	17	7	1	0

Svislé čárky na křivkách označují pacienty s cenzurovanými údaji

Analýza senzitivity PFS byla provedena zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) a medián PFS byl 11,0 měsíců u přípravku TAGRISSO ve srovnání s 4,2 měsíce u chemoterapie. Tato analýza prokázala konzistentní léčebný účinek v souladu s výsledky podle hodnocení zkoušejícího (HR 0,28; 95% CI: 0,20; 0,38).

Bylo pozorováno klinicky významné zlepšení PFS s poměry rizik (HR) menšími než 0,50 ve prospěch pacientů užívajících přípravek TAGRISSO v porovnání s pacienty, kteří dostávali chemoterapii ve všech předem definovaných analyzovaných podskupinách, včetně etnického původu, věku, pohlaví, anamnézy kouření a mutace EGFR (delece exonu 19 a L858R).

Údaje o účinnosti u metastáz v CNS ve studii AURA3

Pacienti s asymptomatickými stabilními mozgovými metastázami nevyžadujícími léčbu steroidy po dobu alespoň 4 týdnů před zahájením studijní léčby byli vhodní k randomizaci do studie. Posouzení účinnosti na CNS podle kritérií RECIST v1.1 hodnocené BICR v podskupině u 116/419 (28 %) pacientů s prokázanými metastázami podle vstupního skenu mozku jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7. Účinnost na CNS podle BICR u pacientů s metastázami v CNS podle vstupního skenu mozku ve studii AURA3

Parametr účinnosti	TAGRISSO	Chemoterapie (pemetrexed/cisplatina nebo pemetrexed/karboplatina)
Výskyt objektivní odpovědi v CNS¹		
Výskyt odpovědi v CNS % (n/N)	70 % (21/30)	31 % (5/16)
(95% CI)	(51; 85)	(11 %, 59 %)

Parametr účinnosti	TAGRISSO	Chemoterapie (pemetrexed/cisplatina nebo pemetrexed/karboplatina)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI); Hodnota p	5,1 (1,4; 21); p = 0,015	
Trvání odpovědi v CNS²		
Medián CNS DoR, měsíce (95% CI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC, NC)
Výskyt kontroly onemocnění v CNS		
Výskyt kontroly onemocnění v CNS	87 % (65/75) (77; 93)	68 % (28/41) (52; 82)
Poměr šancí (Odds ratio) (95% CI); Hodnota p	3 (1,2; 7,9); p = 0,021	
Přežití bez progresu v CNS³	n = 75	n = 41
Počet příhod (% zralosti)	19 (25)	16 (39)
Medián CNS PFS, měsíce (95% CI)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95% CI); Hodnota p	0,32 (0,15; 0,69); p = 0,004	

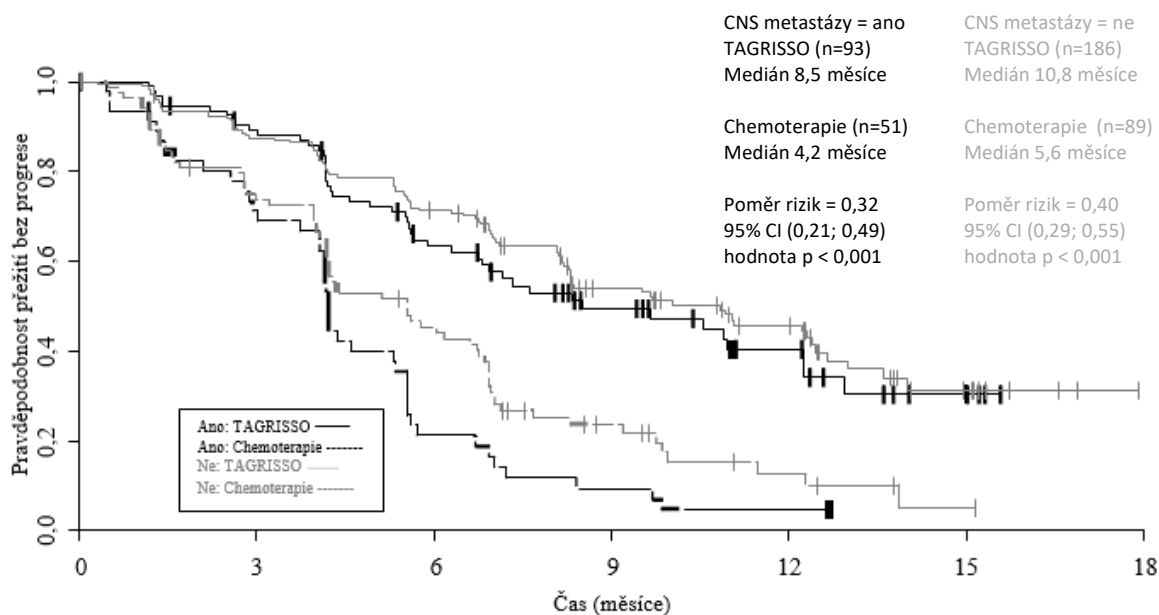
¹ Výskyt objektivní odpovědi v CNS a trvání odpovědi podle kritérií RECIST v1.1 podle BICR v hodnotitelné populaci (měřitelné léze CNS na vstupu do studie podle BICR) n=30 pro přípravek TAGRISSO a n=16 pro chemoterapii.

² Na základě pouze pacientů s odpovědí; DoR definována jako doba od data první doložené odpovědi (kompletní odpověď nebo částečná odpověď) až do progresu nebo úmrtí; DCR definována jako podíl pacientů s odpovědí (kompletní odpověď nebo částečná odpověď), nebo stabilní onemocnění ≥ 6 týdnů.

³ Přežití bez progresu v CNS stanoveno BICR podle kritérií RECIST v1.1 v úplné analýze souboru (FAS) populace (měřitelné a neměřitelné léze v CNS při vstupu do studie podle BICR) n=75 pro přípravek TAGRISSO a n=41 pro chemoterapii. HR < 1 favorizuje přípravek TAGRISSO.

Ve studii AURA3 byla provedena předem plánovaná analýza PFS v podskupinách na základě statusu metastáz v CNS při vstupu do studie a je znázorněna na obrázku 9.

Obrázek 9. Celkové PFS podle hodnocení zkoušejícího na základě statusu metastáz v CNS při vstupu do studie, Kaplanova-Meierova křivka (FAS) ve studii AURA3



Studie AURA3 prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientů užívajících přípravek TAGRISSO ve srovnání s pacienty, kterým byla podávána chemoterapie bez ohledu na status metastáz v CNS při vstupu do studie.

Výsledky podle hlášení pacientů

Symptomy hlášené pacienty a HRQL byly elektronicky shromážděny za pomoci EORTC QLQ-C30 a jeho modulu pro nádory plic (EORTC QLQ-LC13). LC13 byla zpočátku používána jednou týdně po dobu prvních 6 týdnů, pak každé 3 týdny před a po progresi nemoci. C30 byla hodnocena každých 6 týdnů před a po progresi.

Analýza klíčových symptomů nádoru plic

Přípravek TAGRISSO zlepšil symptomy nádoru plic podle hlášení pacientů ve srovnání s chemoterapií tím, že prokázal statisticky významný rozdíl v průměrné změně od výchozího stavu ve srovnání s chemoterapií v rámci celkového časového období od randomizace až do 6 měsíců pro 5 předem definovaných primárních PRO symptomů (ztráta chuti k jídlu, kašel, bolest na hrudi, dušnost a únava), jak je uvedeno v tabulce 8.

Tabulka 8. Smíšený model opakovaných měření - klíčové symptomy nádoru plic - průměrná změna oproti výchozímu stavu u pacientů užívajících přípravek TAGRISSO ve srovnání s chemoterapií

	Ztráta chuti k jídlu		Kašel		Bolest na hrudi		Dušnost		Únava	
Větev	TAGRISSO (279)	Chemoterapie (140)	TAGRISSO (279)	Chemoterapie (140)	TAGRISSO (279)	Chemoterapie (140)	TAGRISSO (279)	Chemoterapie (140)	TAGRISSO (279)	Chemoterapie (140)
n	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Upravený průměr	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Odhadovaný rozdíl (95%CI)	-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)	
Hodnota p	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

Upravený průměr a odhadované rozdíly získané z analýzy smíšeného modelu opakovaných měření (MMRM). Model zahrnuje pacienta, léčbu, návštěvu, léčbu podle interakce při návštěvě, vstupní skóre symptomů, vstupní skóre symptomů podle interakce v průběhu návštěvy a používá nestrukturovanou kovarianční matici.

HRQL a analýza zlepšení fyzické výkonnosti

Pacienti užívající přípravek TAGRISSO měli významně větší šanci na dosažení klinicky významného zlepšení, které bylo větší nebo rovno 10 bodům na celkové škále zdravotního stavu a fyzické výkonnosti podle dotazníku EORTC-C30 ve srovnání s chemoterapií během trvání studie s poměrem šancí (OR) celkového zdravotního stavu: 2,11 (95% CI 1,24; 3,67, $p=0,007$); OR fyzické výkonnosti 2,79 (95% CI 1,50; 5,46, $p=0,002$).

Předlčení NSCLC pacienti s pozitivní mutací T790M - studie AURAex a AURA2

Dvě jednoramenné otevřené klinické studie AURAex (kohorta rozšíření fáze 2 ($n = 201$) a AURA2 ($n = 210$) u pacientů s EGFR T790M prokázanou mutací karcinomu plic, kteří progredovali na jedné nebo více předchozích systémových léčbách, včetně inhibitorů tyrozinkinázy EGFR. U všech pacientů se vyžadovalo, aby měli NSCLC s prokázanou mutací T790 EGFR identifikovanou před léčbou v centrální laboratoři pomocí „cobas EGFR mutation test“. Status mutace T790M byl také hodnocen retrospektivně pomocí ctDNA extrahované ze vzorku plazmy odebraného v průběhu screeningu. Všem pacientům byl podáván přípravek TAGRISSO v dávce 80 mg jednou denně. Primárním parametrem účinnosti v těchto dvou studiích byla ORR podle kritérií RECIST v1.1 hodnocená zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením ((Blinded Independent Central Review, BICR). Sekundárním parametrem účinnosti bylo trvání odpovědi (DoR) a přežití bez progresu (PFS).

Vstupní charakteristiky celé studijní populace (AURAex a AURA2) byly následující: medián věku 63 let, 13 % pacientů bylo ≥ 75 let, ženy (68 %), běloši (36 %), Asiaté (60 %). Všichni pacienti byli již dříve léčeni alespoň jednou linií léčby. Třicet jedna procent (31 %) ($n = 129$) dostalo jednu předcházející linií léčby (jen léčba EGFR TKI), 69 % ($n = 282$) dostalo 2 nebo více předchozích linií léčby. Sedmdesát dva procent (72 %) pacientů nikdy nekouřilo, 100 % pacientů mělo výkonnostní stav podle WHO 0 nebo 1. Padesát devět procent (59 %) pacientů mělo mimohrudní viscerální metastázy, včetně 39 % s metastázami v CNS (identifikovanými při vstupu do studie lokalizací léze v CNS, anamnézou, a/nebo při předchozím chirurgickém zákroku, a/nebo při předchozí radioterapii metastáz v CNS) a 29 % s metastázami v játrech. Čtyřicet sedm procent (47 %) pacientů mělo metastázy ve skeletu. Medián sledování PFS byl 12,6 měsíce.

U 411 předlčených pacientů s prokázanou mutací T790M EGFR byl ORR podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR) 66 % (95% CI: 61, 71). U pacientů s potvrzenou odpovědí podle BICR byl medián DoR 12,5 měsíce (95% CI: 11,1; NE). ORR podle BICR ve studii AURAex byl 62 % (95% CI: 55, 68) a 70 % (95% CI: 63, 77) ve studii AURA2. Medián PFS byl 11,0 měsíců (95% CI 9,6; 12,4).

Objektivní výskyt odpovědi podle BICR vyšší než 50 % byl pozorována ve všech předem definovaných podskupinách včetně linie léčby, etnika, věku a regionu.

V hodnotitelné populaci na odpověď mělo 85 % pacientů (223/262) dokumentovanou odpověď v době prvního skenu (6 týdnů); 94 % pacientů (247/262) mělo dokumentovanou odpověď v době druhého skenu (12 týdnů).

Údaje o účinnosti na metastázy v CNS ve studiích fáze 2 (AURAex a AURA2)

Posouzení účinnosti na CNS podle kritérií RECIST v 1.1 BICR bylo provedeno v podskupině 50 pacientů (z 411), kteří měli měřitelné metastázy v CNS při vstupním vyšetření mozku. Byl pozorován ORR CNS 54 % (27/50 pacientů; 95% CI: 39,3; 68,2), z těchto odpovědí bylo 12 % úplných odpovědí.

Klinické studie nebyly prováděny u pacientů s de novo prokázanou T790M EGFR mutací.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TAGRISSO u všech podskupin pediatrické populace v indikaci NSCLC (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry osimertinibu byly charakterizovány u zdravých subjektů a u pacientů s NSCLC. Na základě populační farmakokinetické analýzy je zdánlivá plazmatická clearance osimertinibu 14,3 l/h, zdánlivý distribuční objem 918 l a terminální poločas eliminace přibližně 44 hodin. Plocha pod křivkou koncentrací (AUC) a C_{max} se zvyšují proporcionálně v závislosti na dávce v dávkovém rozmezí 20 až 240 mg. Podávání osimertinibu jednou denně vede k přibližně 3násobné kumulaci a rovnovážné expozice je dosaženo po 15 dnech podávání. Obvyklé koncentrace v cirkulující plazmě v rovnovážném stavu jsou v rozmezí 1,6násobku v průběhu 24hodinového dávkového intervalu.

Absorpce

Po perorálním podání přípravku TAGRISSO bylo dosaženo maximálních plazmatických koncentrací osimertinibu s mediánem (min-max) t_{max} 6 hodin (3-24), s několika maximy pozorovanými u některých pacientů v průběhu prvních 24 hodin. Absolutní biologická dostupnost přípravku TAGRISSO je 70 % (90% CI: 67, 73). Na základě klinické farmakokinetické studie u pacientů s dávkou 80 mg potrava neovlivňuje klinicky významným způsobem biologickou dostupnost osimertinibu (zvýšení AUC o 6 % (90% CI -5, 19) a snížení C_{max} o 7 % (90% CI -19, 6)). U zdravých dobrovolníků, u kterých bylo žaludeční pH zvýšeno po podávání omeprazolu po dobu 5 dnů, nebyla expozice osimertinibu 80 mg změněna (zvýšení AUC o 7 %, resp. C_{max} o 2 %) s 90% CI pro poměr expozice v rozmezí limitů 80-125 %.

Distribuce

Populační odhadovaný střední distribuční objem v rovnovážném stavu (V_{ss}/F) osimertinibu je 918 l, což ukazuje na rozsáhlou distribuci do tkání. V podmínkách *in vitro* je vazba osimertinibu na plazmatické bílkoviny 94,7 % (5,3 % volná frakce). Bylo též prokázáno, že osimertinib se váže kovalentní vazbou na plazmatické bílkoviny u laboratorních potkanů a u člověka, lidský sérový albumin a hepatocyty u laboratorních potkanů a u člověka.

Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že osimertinib je metabolizován převážně přes CYP3A4 a CYP3A5. Metabolismus zprostředkovaný CYP3A4 může být minoritní cestou. Mohou existovat i alternativní metabolické cesty, které nebyly zcela charakterizovány ve studiích *in vitro*. Na základě studií *in vitro* byly identifikovány 2 farmakologicky aktivní metabolity (AZ7550 a AZ5104) v plazmě předklinických druhů a u člověka po perorálním podání osimertinibu; AZ7550 měl podobný farmakologický profil jako TAGRISSO, AZ5104 měl vyšší účinnost jak u mutovaného, tak divokého typu EGFR. Po podání přípravku TAGRISSO pacientům se oba metabolity objevují v plazmě pomalu s mediánem (min-max) t_{max} 24 hodin (4-72), resp. 24 hodin (6-72). Mateřská látka osimertinib tvoří v lidské plazmě 0,8 % celkové radioaktivity s převážnou kovalentní vazbou na plazmatické bílkoviny, 2 metabolity přispívají 0,08 %, resp. 0,07 %. Geometrická střední expozice AZ5104, resp. AZ7550 v rovnovážném stavu na základě AUC byla přibližně 10 % expozice osimertinibu pro každou látku zvlášť.

Hlavní metabolickou cestou osimertinibu je oxidace a dealkylace. V sebraných vzorcích moče a stolice u lidí bylo zjištěno nejméně 12 látek a 5 z nich tvořilo > 1 % dávky. Nezměněný osimertinib, AZ5104 a AZ7550 tvořily přibližně 1,9 %; resp. 6,6 %, resp. 2,7 % dávky a adiční produkt s cysteinylem (M21) a neznámý metabolit (M25) tvořily 1,5 %, resp. 1,9 % dávky.

Na základě studií *in vitro* je osimertinib v klinicky relevantních koncentracích kompetitivním inhibítorem CYP3A4/5, ale nikoli CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 2E1. Na základě studií

in vitro není osimertinib v klinicky relevantních koncentracích inhibítorem UGT1A1 a UGT2B7 v játrech. Inhibice UGT1A1 v tenkém střevě je možná, ale klinické konsekvence nejsou známe.

Eliminace

Po podání jednotlivé perorální dávky 20 mg bylo po 84 dnech sběru vzorků nalezeno 67,8 % dávky ve stolici (1,2 % jako mateřská látka) a 14,2 % podané dávky v moči (0,8 % jako mateřská látka). Nezměněný osimertinib tvoří přibližně 2 % eliminovaných látek, z toho 0,8 % v moči a 1,2 % ve stolici.

Interakce s transportními proteiny

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že osimertinib není substrátem pro OATP1B1 a OATP1B3. V podmínkách *in vitro* osimertinib neinhubuje v klinicky relevantních koncentracích OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 a MATE2K.

Na základě studií *in vitro* je osimertinib substrátem pro P-gp a BCRP, avšak v klinicky relevantních dávkách jsou klinicky relevantní interakce nepravděpodobné. Na základě údajů *in vitro* je osimertinib inhibítorem BCRP a P-gp (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

V populační farmakokinetické analýze (n = 1367) nebyly identifikovány významné vztahy mezi predikovanou rovnovážnou expozicí (AUC_{ss}) a věkem (rozmezí: 25 až 91 let), pohlavím (65 % žen), etnikem (zahrnovala bělochy, Asiaty, Japonce, Číňany a neasijské nebělošské pacienty), linií léčby a statusem kouření (n = 34 současní kuřáci, n = 419 dřívější kuřáci). Populační farmakokinetická analýza ukázala, že tělesná hmotnost je významným přidruženým faktorem variability s očekávanou variabilitou AUC_{ss} osimertinibu méně než 20 % pro tělesnou hmotnost v rozmezí od 88 kg do 43 kg (95% až 5% kvantil) ve srovnání s AUC_{ss} pro medián tělesné hmotnosti 61 kg. Při uvažování o extrémních tělesných hmotnostech < 43 kg a > 88 kg byl poměr variabilit metabolitu AZ5104 v rozmezí od 11,8 % do 9,6 % a pro metabolit AZ7550 v rozmezí od 12,8 % do 8,1 %. Na základě farmakokinetické populační analýzy byl sérový albumin identifikován jako významný přidružený faktor variability s očekávanou změnou AUC_{ss} osimertinibu < 30 % při koncentracích albuminu od 29 do 46 g/l (95% až 5% kvantil) ve srovnání s AUC_{ss} pro medián vstupní hodnoty albuminu 39 g/l. Změny expozice v důsledku rozdílů v tělesné hmotnosti nebo vstupní hodnoty albuminu se nepovažují za klinicky relevantní.

Porucha funkce jater

Osimertinib je vylučován převážně játry. Po jednorázové dávce přípravku TAGRISSO 80 mg nedošlo v klinické studii ke zvýšení expozice u pacientů s různými typy pokročilých solidních nádorů a s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A, průměrné skóre = 5,3; n = 7) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B, průměrné skóre = 8,2; n = 5) ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater (n = 10). Poměr geometrických středních průměrů AUC, resp. C_{max} osimertinibu (90% CI) byl u pacientů s lehkou poruchou funkce jater 63,3 % (47,3; 84,5), resp. 51,4 % (36,6; 72,3) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater 68,4 % (49,6; 94,2), resp. 60,7 % (41,6; 88,6); u metabolitu AZ5104 byla AUC, resp. C_{max} u pacientů s lehkou poruchou funkce jater 66,5 % (43,4; 101,9), resp. 66,3 % (45,3; 96,9) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater 50,9 % (31,7; 81,6), resp. 44,0 % (28,9; 67,1) ve srovnání s expozicí u pacientů s normální funkcí jater. Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyl zjištěn žádný vztah mezi markery funkce jater (ALT, AST, bilirubin) a expozicí osimertinibu. Sérový albumin, marker jaterního poškození, měl vliv na farmakokinetiku osimertinibu. V provedených klinických studiích byli vyloučeni pacienti s AST nebo ALT > 2,5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN), nebo pokud to bylo v důsledku malignity, > 5násobek ULN nebo s celkovým bilirubinem > 1,5násobek ULN. Na základě farmakokinetické analýzy u 134 pacientů s lehkou poruchou funkce jater, 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a 1216 pacientů s normální funkcí jater byla expozice osimertinibu podobná. Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

V klinické studii bylo u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 15 až méně než 30 ml/min; n=7) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (Cl_{cr} vyšší nebo rovna 90 ml/min; n=8) prokázáno, že po perorálním podání jedné dávky přípravku TAGRISSO 80 mg došlo k 1,85násobnému zvýšení AUC (90% CI; 0,94; 3,64) a 1,19násobnému zvýšení C_{max} (90% CI: 0,69; 2,07). Dále na základě populační farmakokinetické analýzy u 593 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 60 až méně než 90 ml/min), 254 pacientů se středním poškozením funkce ledvin (Cl_{cr} 30 až méně než 60 ml/min), 5 pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin (Cl_{cr} 15 až méně než 30 ml/min) a 502 pacientů s normální funkcí ledvin (vyšší nebo rovna 90 ml/min) byla expozice osimertinibu podobná. Pacienti s Cl_{cr} menší nebo rovnou 10 ml/min nebyli zařazeni do klinických studií.

Pacienti s mozgovými metastázami

Po podání mikrodávek [¹¹C] osimertinibu u pacientů s NSCLC s pozitivní mutací EGFR s mozgovými metastázami (n=4) a u zdravých dobrovolníků (n=7) prokázaly snímky PET, že poměr mozek/plazma (K_p) byl podobný a že [¹¹C] osimertinib rychle procházel hematoencefalickou bariérou a byl homogenně distribuován do všech oblastí mozku jak u pacientů, tak u zdravých dobrovolníků.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hlavními nálezy, které byly pozorovány v průběhu studií toxicity po opakovaném podání u laboratorních potkanů a psů, byly atrofické, zánětlivé a/nebo degenerativní změny v epitelu rohovky (doprovázené průsvitností a zákalem rohovky u psů při očním vyšetření), gastrointestinálním traktu (včetně jazyka), na kůži a ženských a mužských reprodukčních orgánech se sekundárními změnami ve slezině. Tyto nálezy se objevily při plazmatických koncentracích menších, než jsou plazmatické koncentrace u pacientů po podání terapeutické dávky 80 mg. Tyto nálezy se objevily po 1 měsíci podávání a jsou většinou reverzibilní v průběhu 1 měsíce po ukončení dávkování kromě částečné úpravy stavu u některých změn rohovky.

Ve 104týdenní studii kancerogenity na potkanech byla zjištěna degenerace čočkových vláken při expozici 0,2násobku AUC u člověka při doporučené klinické dávce 80 mg jednou denně. Zákal čočky byl poprvé pozorován od 52. týdne této studie a ukázal postupný nárůst incidence a závažnosti s narůstající dobou podávání. Klinický význam tohoto nálezu nelze vyloučit.

Osimertinib pronikal přes intaktní hematoencefalickou bariéru u opice makaka (intravenózní podání), u laboratorních potkanů a u myši (perorální podání).

Neklinické údaje ukazují, že osimertinib a jeho metabolit (AZ5104) inhibují h-ERG kanál a nelze vyloučit prodloužení QTc intervalu.

Osimertinib nevyvolává genetická poškození v testech *in vitro* a *in vivo*. Osimertinib nevykazoval žádný kancerogenní potenciál, pokud byl podáván perorálně transgenním myším Tg rasH2 po dobu 26 týdnů. Ve 104týdenní studii kancerogenity u potkanů byl pozorován zvýšený výskyt proliferativních vaskulárních lézí (angiomatózní hyperplazie a hemangiom) v mezenterické lymfatické uzlině při expozici 0,2násobku AUC při doporučené klinické dávce 80 mg jednou denně a je nepravděpodobné, že bude relevantní pro člověka.

Reprodukční toxicita

Ve varlatech laboratorních potkanů a psů byly přítomny degenerativní změny po expozici osimertinibu ≥ 1 měsíc a došlo ke snížení samčí fertility u laboratorních potkanů po expozici osimertinibu po dobu 3 měsíců. Tyto změny byly pozorovány při klinicky relevantních plazmatických koncentracích. Patologické změny ve varlatech pozorované po 1 měsíci podávání byly u laboratorních potkanů reverzibilní, avšak nelze učinit konečné závěry o reverzibilitě u psů.

Na základě studií na zvířatech může být fertilita u žen osimertinibem ovlivněna. Ve studiích toxicity po opakovaném podání byl u laboratorních potkanů po ≥ 1 měsíci podávání osimertinibu pozorován zvýšený výskyt vymizení estrálního cyklu, degenerace žlutého tělíska ve vaječnicích a ztenčení epitelu dělohy a pochvy při klinicky relevantních plazmatických koncentracích. Nálezy pozorované ve vaječnicích po 1 měsíci podávání byly reverzibilní. Ve studii fertility u samic laboratorních potkanů nemělo podávání osimertinibu v dávce 20 mg/kg/den (přibližně stejná dávka jako doporučená denní klinická dávka 80 mg) žádný vliv na estrální cyklus nebo počet zabřeznutí, ale zapříčinilo časně úmrtí embryí. Tato zjištění jsou reverzibilní po vynechání dávky na dobu 1 měsíce.

V modifikované studii embryofetálního vývoje u laboratorních potkanů vyvolával osimertinib embryoletalitu, pokud byl podáván březím potkanům před implantací embrya. Tyto účinky byly pozorovány při samicí tolerovaném dávkování 20 mg/kg, kdy se předpokládá ekvivalentní expozice jako u člověka při doporučeném dávkování 80 mg denně (na základě celkové AUC). Při expozici dávčím 20 mg/kg a vyšším v průběhu organogeneze došlo ke snížení hmotnosti plodů, ale nebyly zaznamenány nežádoucí účinky na externí nebo viscerální morfologii plodu. Pokud byl osimertinib podáván březím samicím laboratorních potkanů v průběhu březosti a v průběhu časně fáze laktace, bylo možné demonstrovat expozici kojených mláďat osimertinibu a jeho metabolitům, sníženou schopnost přežívání a zhoršený růst mláďat (v dávkách 20 mg/kg a vyšších).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol
Mikrokrytalická celuloza
Částečně substituovaná hyprolosa
Natrium-stearyl-fumarát

Potah tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al perforované jednodávkové blistry. Krabičky 30 x 1 tableta (3 blistry).

Al/Al perforované jednodávkové blistry. Krabičky 28 x 1 tableta (4 blistry).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 potahovaných tablet
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 potahovaných tablet
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 potahovaných tablet
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 potahovaných tablet

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. února 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 24. března 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TAGRISSO 40 mg potahované tablety
osimertinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje osimertinibum 40 mg (jako osimertinibi mesilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

30 x 1 potahovaná tableta

28 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 potahovaných tablet

EU/1/16/1086/003 40 mg 28 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tagrisso 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEMPC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TAGRISO 80 mg potahované tablety
osimertinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje osimertinibum 80 mg (jako osimertinibi mesilas).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

30 x 1 potahovaná tableta

28 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 potahovaných tablet

EU/1/16/1086/004 80 mg 28 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tagrisso 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEMPC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (PERFOROVANÝ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TAGRISSO 40 mg tablety
osimertinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (PERFOROVANÝ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TAGRISSO 80 mg tablety
osimertinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

TAGRISSO 40 mg potahované tablety TAGRISSO 80 mg potahované tablety osimertinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek TAGRISSO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TAGRISSO užívat
3. Jak se přípravek TAGRISSO užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TAGRISSO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek TAGRISSO a k čemu se používá

Přípravek TAGRISSO obsahuje léčivou látku osimertinib, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory proteinkinázy. Přípravek TAGRISSO se používá k léčbě dospělých pacientů s nádorem plic nazývaným „nemalobuněčný karcinom plic“. Jestliže test prokázal, že nádor má určité změny (mutace) genu nazývaného „EGFR“ (receptor pro epidermální růstový faktor), nádor bude pravděpodobně odpovídat na léčbu přípravkem TAGRISSO. Přípravek TAGRISSO Vám může být předepsán:

- po úplném odstranění nádoru jako pooperační (adjuvantní) léčba nebo
- jako první léčivý přípravek k léčbě Vašeho nádoru, který se rozšířil do dalších částí těla nebo
- v určitých situacích, kdy jste již byl(a) léčen(a) pro nádorové onemocnění jinými inhibitory proteinkinázy.

Jak přípravek TAGRISSO účinkuje

TAGRISSO účinkuje tak, že blokuje EGFR a může pomoci zpomalit nebo zastavit růst plicního nádoru. Může též pomáhat zmenšit velikost nádoru a zabránit návratu nádoru po jeho chirurgickém odstranění.

- Pokud dostáváte přípravek TAGRISSO po úplném odstranění nádoru, znamená to, že nádor obsahoval defekty genu EGFR, „deleci exonu 19“ nebo „substituční mutaci exonu 21“.
- Pokud je u Vás léčivý přípravek TAGRISSO použit jako první inhibitor proteinkinázy, znamená to, že Váš nádor má přítomen defektní gen pro EGFR, např. „deleci exonu 19“ nebo „substituční mutaci exonu 21“.
- Pokud nádor progreduje (postupuje) při léčbě jinými inhibitory proteinkinázy, znamená to, že Váš nádor nese defektní gen nazývaný „T790M“. Kvůli tomuto defektu nemusí být jiné léčivé přípravky obsahující inhibitory proteinkináz dále účinné.

Pokud máte další otázky k působení tohoto léčivého přípravku nebo dotazy k tomu, proč byl tento léčivý přípravek předepsán Vám, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TAGRISSO užívat

Neužívejte přípravek TAGRISSO:

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na osimertinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku TAGRISSO se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou pokud:

- jste měl(a) zánět plic (onemocnění nazývané „intersticiální plicní nemoc“)
- jste měl(a) problémy se srdcem – lékař může chtít, abyste byl(a) velmi pečlivě sledován(a)
- jste měl(a) problémy s očima.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jist(a)), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

Porad'te se s lékařem ihned v průběhu užívání tohoto léčivého přípravku, jestliže:

- se dostaví náhlé dýchací obtíže doprovázené kašlem nebo horečkou.
- se Vám hodně odlupuje kůže.
- máte rychlý nebo nepravidelný srdeční rytmus, závratě, točení hlavy, nepříjemné pocity na hrudi, dušnost a mdloby.
- Vám slzí oči, jste citlivý(á) na světlo, bolí Vás oči, máte zarudlé oči nebo změny vidění.
- se u Vás objeví přetrvávající horečka, snadněji se Vám tvoří modřiny nebo krvácíte, pociťujete zvýšenou únavu, máte bledou kůži a infekci. Více informací viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4.

Děti a dospívající

Přípravek TAGRISSO nebyl hodnocen u dětí a dospívajících. Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem nebo dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek TAGRISSO

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných léčivých přípravků a léčivých přípravků vydávaných bez lékařského předpisu. Přípravek TAGRISSO může ovlivňovat účinek jiných léčivých přípravků. Též některé jiné léčivé přípravky mohou ovlivňovat účinnost přípravku TAGRISSO.

Informujte lékaře předtím, než začnete užívat přípravek TAGRISSO, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

Následující přípravky mohou snižovat účinnost přípravku TAGRISSO:

- Fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital – k léčbě epileptických záchvatů.
- Rifabutin nebo rifampicin – k léčbě tuberkulózy (TBC).
- Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek k léčbě deprese.

Přípravek TAGRISSO může ovlivnit účinnost následujících léčivých přípravků a/nebo nežádoucí účinky těchto přípravků:

- Rosuvastatin – ke snižování hladiny cholesterolu v krvi.
- Perorální antikoncepce – k prevenci otěhotnění.
- Bosentan – k léčbě vysokého krevního tlaku v plicích.

- Efavirenz a etravirin – k léčbě HIV infekce/AIDS.
- Modafinil – k léčbě poruch spánku.
- Dabigatran – k prevenci tvorby krevních sraženin.
- Digoxin – k léčbě nepravidelného srdečního rytmu nebo jiných srdečních problémů.
- Aliskiren – k léčbě vysokého krevního tlaku.

Pokud užíváte některý léčivý přípravek uvedený výše, informujte o tom svého lékaře dříve, než začnete užívat přípravek TAGRISSO. Lékař pro Vás navrhne nejlepší léčebnou možnost.

Těhotenství - informace pro ženy

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud otěhotníte v průběhu léčby, informujte o tom ihned svého lékaře. Lékař rozhodne spolu s Vámi, zda budete pokračovat v léčbě přípravkem TAGRISSO.
- V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem byste neměla otěhotnět. Pokud můžete otěhotnět, musíte používat účinnou metodu antikoncepce. Viz níže „Antikoncepce – informace pro ženy a muže“.
- Pokud plánujete otěhotnět po ukončení léčby tímto přípravkem, poraďte se se svým lékařem. Je to kvůli tomu, že některé léčivé látky mohou zůstat ve Vašem těle, (viz rady o antikoncepci níže).

Těhotenství - informace pro muže

- Pokud Vaše partnerka otěhotní v době, kdy se léčíte tímto léčivým přípravkem, informujte o tom ihned svého lékaře.

Antikoncepce - informace pro ženy a muže

V průběhu léčby musíte používat účinnou metodu antikoncepce.

- Přípravek TAGRISSO může ovlivňovat, jak spolehlivá je perorální hormonální antikoncepce. Poradte se s lékařem o nejvhodnější metodě antikoncepce.
- Přípravek TAGRISSO se může dostávat do spermatu. Z tohoto důvodu je důležité, aby též muži používali účinnou antikoncepci.

Po ukončení léčby přípravkem TAGRISSO musíte dodržovat následující:

- **Ženy** - používat antikoncepci ještě 2 měsíce po ukončení léčby.
- **Muži** - používat antikoncepci ještě 4 měsíce po ukončení léčby.

Kojení

V průběhu léčby tímto přípravkem nekojte. Není známo, zda existuje nějaké riziko pro Vaše kojené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek TAGRISSO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na Vaše schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek TAGRISSO obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě “bez obsahu sodíku”.

3. Jak se přípravek TAGRISSO užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

- Doporučená dávka přípravku je jedna 80mg tableta denně.

- Pokud je třeba, lékař může dávku snížit Vaši dávku na jednu 40mg tabletu denně.

Jak přípravek užívat

- Přípravek TAGRISSO se užívá ústy. Tabletou spolkněte celou a zapijte ji vodou. Tabletou nedrťte, nedělte ani nekousejte.
- Přípravek TAGRISSO užívejte každý den ve stejnou denní dobu.
- Tento přípravek můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud máte potíže s polykáním tablety, můžete ji nechat rozpustit ve vodě:

- Tabletou dejte do sklenice.
- Přilijte 50 ml neperlivé vody – nepoužívejte jiné tekutiny.
- Míchejte, dokud se tableta nerozpadne na velmi malé částičky – tableta se zcela nerozpustí.
- Tekutinu ihned vypijte.
- Dobře vypláchněte sklenku dalšími 50 ml vody a vypijte, abyste užil(a) veškerou léčivou látku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku TAGRISSO, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více než normální dávku, kontaktujte ihned lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek TAGRISSO

Pokud jste zapomněl(a) užít jednu dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud zbývá méně než 12 hodin do další pravidelné dávky, vynechte zapomenutou dávku. Další dávku užijte normálně v pravidelnou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek TAGRISSO

Nepřestávejte užívat tento léčivý přípravek – poraďte se nejdříve s lékařem. Je důležité, abyste užival(a) tento léčivý přípravek každý den a tak dlouho, jak Vám předepsal lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud si všimnete následujících závažných nežádoucích účinků, informujte ihned svého lékaře:

- Náhlé dýchací obtíže doprovázené kašlem nebo horečkou – mohou to být první známky zánětu plic (stav označovaný jako „intersticiální plicní nemoc“). Většina těchto případů je léčitelná, ale některé případy vedly k úmrtí. Pokud se u Vás tento nežádoucí účinek objeví, lékař Vás může požádat, abyste ukončil(a) léčbu přípravkem TAGRISSO. Tento nežádoucí účinek je častý: může se objevit až u 1 z 10 osob.
- Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza, které se mohou projevat jako zarudlé ohraničené nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýřem uprostřed, olupováním kůže, vředy v ústech, na krku, v nose, na genitáliích a v očích a může jim předcházet horečka a příznaky podobné chřipce. Stevensův-Johnsonův syndrom je vzácný: může postihnout až 1 z 1 000 osob. Frekvence výskytu toxické epidermální nekrolýzy nelze určit, protože případy byly hlášeny až po uvedení přípravku TAGRISSO na trh.
- Změny elektrické aktivity srdce (prodloužení QTc intervalu), jako je rychlý nebo nepravidelný srdeční rytmus, závrať, točení hlavy, nepříjemné pocity na hrudi, dušnost a mdloby. Tento nežádoucí účinek patří mezi méně časté: může postihnout až 1 ze 100 osob.
- Objeví se slzení, citlivost očí na světlo, bolest očí, zarudnutí očí nebo změny vidění. Tento nežádoucí účinek patří mezi méně časté: může postihnout až 1 ze 100 lidí.
- Krevní porucha zvaná aplastická anémie, při které kostní dřeň přestane produkovat nové krvinky – známky naznačující tuto poruchu krve mohou zahrnovat přetrvávající horečku, tvorbu

modřin nebo snadnější krvácení, zvýšenou únavu a sníženou schopnost bojovat s infekcí. Tento nežádoucí účinek je vzácný: může postihnout až 1 z 1000 lidí.

- Stav, kdy srdce nevypumpuje při jednom stahu dostatek krve, což může mít za následek dušnost, únavu a otoky kotníků (příznaky naznačující srdeční selhání nebo sníženou ejekční frakci levé komory).

Pokud si všimnete nežádoucích účinků uvedených výše, informujte ihned lékaře.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou se objevit u více než 1 z 10 osob)

- Průjem – v průběhu léčby se může objevit a zase odeznít. Informujte lékaře, pokud průjem nepřestává nebo se zhoršuje.
- Problémy s kůží a s nehty – projevy mohou zahrnovat bolest, svědění, suchou kůži, vyrážku, zčervenání okolo nehtů. Problémy jsou častější na místech vystavených slunci. Pravidelné používání hydratačních látek na kůži a nehty může stav zlepšit. Informujte lékaře, pokud se problémy s kůží nebo nehty zhoršují.
- Zánět dutiny ústní (stomatitida) – zánět sliznice dutiny ústní nebo vředy tvořící se v ústech.
- Ztráta chuti k jídlu
- Snížení počtu některých bílých krvinek (leukocyty, lymfocyty nebo neutrofilů) v krvi.
- Snížení počtu krevních destiček v krvi.

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 osob)

- Krvácení z nosu (epistaxe).
- Ztenčení vlasů (alopecie).
- Vyrážka (kopřivka) - svědění, vystouplé skvrny kdekoli na kůži, které mohou být růžové nebo červené a mají kulatý tvar. Pokud zaznamenáte tento nežádoucí účinek, sdělte to svému lékaři.
- Syndrom ruka-noha - může zahrnovat zarudnutí, otoky, pocit brnění nebo pálení s popraskáním kůže na dlaních a/nebo na chodidlech.
- Zvýšení hladiny kreatininu v krvi (tato látka je vytvářena tělem a vylučuje se ledvinami).
- Zvýšení hladiny bílkoviny nazývané kreatin fosfokináza v krvi (enzym uvolňovaný do krve při poškození svalů).

Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 osob)

- Terčovitité léze, což jsou kožní reakce, které vypadají jako prstence (připomínající erythema multiforme).
- Zánět kožních cév. Vzhledem se podobá modřinám nebo zarudnutí kůže, které po stisknutí nevybledne.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- Zánět svalu, který může mít za následek bolest nebo slabost svalu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek TAGRISSO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je poškozený nebo otevřený. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek TAGRISSO obsahuje

Léčivou látkou je osimertinibum (jako osimertinibi mesilas). Jedna 40mg potahovaná tableta obsahuje osimertinibum 40 mg. Jedna 80mg potahovaná tableta obsahuje osimertinibum 80 mg.

Dalšími složkami jsou mannitol, mikrokrystalická celulóza, částečně substituovaná hyprolosa, natrium-stearyl-fumarát, polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, černý oxid železitý (viz bod 2 „Přípravek TAGRISSO obsahuje sodík“).

Jak přípravek TAGRISSO vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek TAGRISSO 40 mg se dodává jako béžové potahované kulaté bikonvexní tablety označené „AZ“ a „40“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek TAGRISSO 80 mg se dodává jako béžové potahované oválné bikonvexní tablety označené „AZ a „80“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek TAGRISSO se dodává v blistrech obsahujících 30 x 1 potahovanou tabletu, v krabičkách obsahujících 3 blistry po 10 tabletách.

Přípravek TAGRISSO se dodává v blistrech obsahujících 28 x 1 potahovanou tabletu, v krabičkách obsahujících 4 blistry po 7 tabletách.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 40 80 90 34100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.