

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 40 mg osimertinibu (jako osimertinib mesilát).

TAGRISSO 80 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 80 mg osimertinibu (jako osimertinib mesilát).

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 o průměru 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 v exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci v 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.

Přípravek TAGRISSO je indikován v kombinaci s:

- pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny pro léčbu první linie dospělých pacientů s pokročilým NSCLC, jejichž nádory mají delece v exonu 19 EGFR nebo substituční mutaci v exonu 21 (L858R)

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

Monoterapie

Doporučená dávka je 80 mg osimertinibu jednou denně.

Kombinovaná terapie

Doporučená dávka přípravku TAGRISSO je 80 mg osimertinibu jednou denně, pokud se užívá s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny.

Příslušné informace o dávkování naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro pemetrexed a cisplatinu nebo karboplatinu.

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 přípravkem Tagrisso 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 přerušení 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 známky/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 anemie	Léčbu přípravkem TAGRISSO trvale vysadit
<i>Jiné</i>	Nežádoucí účinek stupně 3 a vyšší	Prerušit léčbu přípravkem TAGRISSO až na 3 týdny
	Pokud dojde po 3týdenním vysazení přípravku TAGRISSO k ústupu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšší na stupeň 0-2	Léčba přípravkem TAGRISSO může být znovu zahájena stejnou dávkou (80 mg) nebo 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 5.0.

^b Další podrobnosti naleznete v bodu 4.4

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

Kombinovaná terapie

Pokud se přípravek TAGRISSO používá v kombinaci, má být dávka kterékoli složky léčby upravena podle potřeby. Pokyny pro úpravu dávky přípravku TAGRISSO viz Tabulka 1. Dávku pemetrexedu, cisplatiny nebo karboplatiny je třeba upravit v souladu s pokyny v příslušném souhrnu údajů o přípravku. Cisplatina a/nebo karboplatina mají být použity až ve 4 cyklech.

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 stádiem 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 stádiem 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. Tabletů 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 popsáný 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, delece v exonu 19 nebo substituční mutace v exonu 21 (L858R), když je přípravek TAGRISSO podáván v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny pro léčbu první linie 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 z 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 4,0 % z 1 813 pacientů, kterým byl podáván přípravek TAGRISSO v monoterapii ve studiích ADAURA, FLAURA, FLAURA2 a AURA. V pokročilém nebo metastazujícím stadiu onemocnění bylo hlášeno sedm fatálních případů. V adjuvantní léčbě nebyly hlášeny žádné fatální případy. Výskyt ILD byl u pacientů japonského etnika 11,2 %, u pacientů nejaponského asijského etnika 2,3 % a u neasijských pacientů 2,7 % (viz bod 4.8).

ILD nebo nežádoucí reakce podobné ILD byly hlášeny u 3,3 % a byly fatální u 0,4 % z 276 pacientů (n=1), kteří užívali přípravek TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny ve studii FLAURA2. Incidence ILD byla 14,9 % u pacientů japonského etnika a 1,7 % u pacientů neasijského etnika; žádný pacient nejaponského asijského etnika neměl v kombinovaném rameni studie FLAURA2 příhoda ILD. Medián doby od první dávky přípravku do nástupu ILD nebo nežádoucích reakcí podobných ILD byl 161 dní.

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. Opětovné 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, FLAURA2 a AURA nebyly hlášeny žádné arytmie související s QTc (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, nemá se přípravek TAGRISSO 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. Přípravek TAGRISSO 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 4,2 % pacientů (65/1 557) léčených přípravkem TAGRISSO v monoterapii, 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 1,5 % (5/325) pacientů léčených přípravkem TAGRISSO a u 1,5 % (5/331) pacientů léčených placebem. Ve studii FLAURA2 u 8,0 % (21/262) pacientů léčených přípravkem TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny, kteří měli dostupný záznam výchozí hodnoty LVEF a alespoň jedno následné hodnocení LVEF, došlo ke snížení LVEF většímu nebo rovnému 10 procentním bodům a k poklesu na méně než 50 %.

Keratitida

Keratitida byla hlášena u 0,6 % (n = 10) z 1 813 pacientů léčených přípravkem TAGRISSO v monoterapii ve studiích ADAURA, FLAURA, FLAURA2 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 anemie

V souvislosti s léčbou přípravkem TAGRISSO byly hlášeny vzácné případy aplastické anemie, včetně fatálních případů. Před zahájením léčby mají být pacienti informováni o známkách a příznacích aplastické anemie 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 přerušení nebo ukončení léčby přípravkem TAGRISSO. U pacientů s potvrzenou aplastickou anémií má být přípravek TAGRISSO vysazen (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 farmakokinetické 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

Bezpečnost přípravku TAGRISSO podávaného v monoterapii je založena na souhrnných datech u 1 813 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s pozitivní mutací EGFR. Tito pacienti užívali přípravek TAGRISSO v dávce 80 mg denně ve čtyřech randomizovaných studiích fáze 3 (ADAURA, adjuvantní léčba; FLAURA a FLAURA2-rameno monoterapie, první linie léčby a AURA3, pouze druhá linie léčby), dvou jednoramenných studiích fáze 2 (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 (46 %) paronychie (34 %), suchá kůže (32 %) a stomatitida (24 %). Nežádoucích účinků stupně 3, resp. 4 ve všech studiích bylo 11 %, resp. 0,2 %. Ke snížení dávky v důsledku NÚ u pacientů léčených přípravkem TAGRISSO 80 mg jednou denně se přistoupilo u 3,9 % pacientů. K vysazení léčby v důsledku nežádoucích účinků se přistoupilo u 5,2 % pacientů.

Bezpečnost přípravku TAGRISSO podávaného v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny je založena na údajích od 276 pacientů s NSCLC s pozitivní mutací EGFR a byla v souladu s monoterapií přípravku TAGRISSO a se známými bezpečnostními profily pemetrexedu a chemoterapií na bázi platiny. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky při podávání přípravku TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny byly vyrážka (49 %), průjem (43 %), snížená chuť k jídlu (31 %), stomatitida (31 %), paronychie (27 %) a suchost kůže (24 %). Pokud je přípravek TAGRISSO podáván jako kombinovaná terapie, před zahájením léčby si prostudujte souhrn údajů o přípravku pro příslušné složky kombinované terapie.

Pacienti s anamnézou ILD, ILD indukovanou léky, radiační pneumonitidou, která vyžadovala léčbu steroidy, nebo jakoukoli známku 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 1 813 pacientů s NSCLS s pozitivní

mutací EGFR, kteří užívali přípravek TAGRISSO v monoterapii v dávce 80 mg denně ve studiích ADAURA, FLAURA, FLAURA2, AURA3, AURAex a AURA2 a AURA1 a u 276 pacientů léčených přípravkem TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny ve studii FLAURA2.

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, FLAURA2 a AURA

MedDRA SOC	TAGRISSO ^a		TAGRISSO s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny ^b	
	Deskriptor CIOMS/ celková frekvence (všechny stupně CTCAE) ^c	Frekvence CTCAE stupně 3 nebo vyšší ^c	Deskriptor CIOMS/ celková frekvence (všechny stupně CTCAE) ^c	Frekvence CTCAE stupně 3 nebo vyšší ^c
Poruchy krve a lymfatického systému				
Aplastická anémie	Vzácné (0,06%)	0,06%	0%	0%
Leukopenie	Časté (5,4%)	0,4%	Velmi časté (12,7%)	2,9%
Lymfopenie	Časté (1,7%)	0,2%	Časté (2,5%)	1,1%
Trombocytopenie	Časté (7,6%)	0,6%	Velmi časté (18,5%)	6,9%
Neutropenie	Časté (6%)	0,9%	Velmi časté (24,6%)	13,4%
Poruchy metabolismu a výživy				
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté (19%)	1,2%	Velmi časté (31%)	2,9%
Poruchy oka				
Keratitida ^d	Méně časté (0,6%)	0,06%	Méně časté (0,7%)	0%
Srdeční poruchy				
Srdeční selhání	Méně časté (0,5%)	0,2%	Časté (1,8%)	1,1% ^e
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe	Časté (6%)	0%	Časté (7%)	0,4%
Intersticiální plicní onemocnění	Časté (4,0%) ^f	1,4% ^g	Časté (3,3%) ^h	0,7% ⁱ
Gastrointestinální poruchy				
Průjem	Velmi časté (47%)	1,4%	Velmi časté (43%)	2,9%
Stomatitida ^j	Velmi časté (24%)	0,4%	Velmi časté (31%)	0,4%
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
Vyrážka ^k	Velmi časté (46%)	0,8%	Velmi časté (49%)	2,5%
Paronychie ^l	Velmi časté (34%)	0,4%	Velmi časté (27%)	0,7%
Suchá kůže ^m	Velmi časté (32%)	0,1%	Velmi časté (24%)	0%

MedDRA SOC	TAGRISSO ^a		TAGRISSO s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny ^b	
	Deskriptor CIOMS/ celková frekvence (všechny stupně CTCAE) ^c	Frekvence CTCAE stupně 3 nebo vyšší ^c	Deskriptor CIOMS/ celková frekvence (všechny stupně CTCAE) ^c	Frekvence CTCAE stupně 3 nebo vyšší ^c
Pruritus ⁿ	Velmi časté (17%)	0,06%	Časté (8%)	0%
Alopecie	Časté (5%)	0%	Časté (9%)	0%
Syndrom palmárně-plantární erytrodysestezie	Časté (2,1%)	0%	Časté (5%)	0%
Kopřivka	Časté (1,9%)	0,1%	Časté (1,4%)	0,4%
Hyperpigmentace kůže ^o	Časté (1,0%)	0%	Časté (2,5%)	0%
Multiformní erytém ^p	Méně časté (0,3%)	0%	Časté (1,4%)	0,7%
Kožní vaskulitida ^q	Méně časté (0,2%)		0%	0%
Stevensův-Johnsonův syndrom ^r	Vzácné (0,02%)		0%	0%
Toxická epidermální nekrolýza ^s	Not known		0%	0%
Vyšetření				
Snížení ejekční frakce levé komory ^{t,u}	Časté (4,2%)		Časté (8%)	
Prodloužení intervalu QTc ^v	Časté (1,1%)		Časté (1,8%)	
Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi	Časté (1,9%)	0,3%	Časté (3,3%)	1,1%
(Zjištění na podkladě výsledků znamenajících posun stupně podle CTCAE)				
Snížená hladina leukocytů ^t	Velmi časté (65%)	1,8%	Velmi časté (88%)	20%
Snížená hladina lymfocytů ^t	Velmi časté (64%)	8%	Velmi časté (78%)	16%
Snížení hladiny trombocytů ^t	Velmi časté (53%)	1,3%	Velmi časté (85%)	16%
Snížení hladiny neutrofilů ^t	Velmi časté (36%)	4,0%	Velmi časté (85%)	36%
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi ^t	Časté (9%)	0,2%	Velmi časté (22%)	0,4%
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Myositida	Méně časté (0,2%)	0%	0%	0%

^a Souhrnné údaje ze studií ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (rameno monoterapie) a AURA, AURA3, AURAex, AURA2 a AURA1; zahrnuty jsou pouze případy u pacientů, kterým byla podána nejméně jedna dávka přípravku TAGRISSO jako jejich randomizovaná léčba.

^b Údaje pocházejí z kombinovaného ramene studie FLAURA2; jsou shrnuty pouze případy u pacientů, kteří dostávali alespoň jednu dávku studijní léčby (přípravek TAGRISSO, pemetrexed, cisplatina nebo karboplatina), jako jejich randomizovanou léčbu. Medián trvání studijní léčby byl 22,3 měsíce u pacientů v rameni s přípravkem TAGRISSO, pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny.

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

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

^e Byly hlášeny dvě případy CTCAE stupně 5 (fatální).

^f Zahrnuje: intersticiální plicní onemocnění (1,9 %), pneumonitidu (2,0 %) organizující se pneumonie (0,1 %).

^g Bylo hlášeno sedm případů stupně 5 (fatální) podle CTCAE

^h Zahrnuje: intersticiální plicní onemocnění (1,8 %), pneumonitidu (1,1 %), organizující se pneumonii (0,4 %).

ⁱ Byla hlášena jedna příhoda CTCAE stupně 5 (fatální).

^j Zahrnuje vředy v ústech, stomatitidu.

- k Zahrnuje akné, dermatitidu, akneiformní dermatitidu, polékový kožný výsev, erytém, folikulitidu, pustulózní vyrážku, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulární vyrážku, papulární vyrážku, pustulózní vyrážku, svědicí vyrážku, vezikulózní vyrážku, kožní eroze.
- l Zahrnuje poruchy nehtového lůžka, zánět nehtového lůžka, infekci nehtového lůžka, diskoloraci nehtů, nehtovou pigmentaci, poruchu nehtů, toxicitu nehtů, dystrofii nehtů, infekci nehtů, rýhování nehtů, onychalgie, lámání nehtů (onychoklazi), uvolnění nehtů z nehtového lůžka (onycholýzu), odpadávání nehtů (onychomadézu), onychomalacii, paronychii.
- m Zahrnuje suchou kůži, ekzém, kožní fisury, xerodermii, xerózu.
- n Zahrnuje svědění víček, svědění.
- o Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy erythema dyschromicum perstans.
- p U šesti pacientů z 1 813 pacientů ve studiích ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (rameno monoterapie) a AURA byl hlášen multiformní erytém. V poregistračním období byly také hlášeny případy multiformního erytému, včetně 7 příhod z poregistrační observační studie (n = 3578).
- q Odhadovaná frekvence. Horní hranice 95% CI pro bodový odhad je 3/1 183 (0,2 %).
- r Jedna příhoda byla hlášena ve studii po registraci přípravku a frekvence výskytu byla odvozena ze studií ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (rameno monoterapie) a AURA a ze studie po registraci přípravku (n=5319).
- s Hlášeno během použití přípravku po registraci.
- t Uvádí výskyt laboratorních zjištění, nikoliv hlášené nežádoucí příhody.
- u Představuje pokles větší nebo rovný 10 procentním bodům a pokles na méně než 50 %.
- v Představuje výskyt pacientů, kteří měli prodloužení QTcF > 500 ms.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Intersticiální plicní nemoc (ILD)

Ve studiích ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (rameno monoterapie) a AURA byl výskyt ILD u japonského etnika 11,2 %, u nejaponského asijského etnika 2,3 % a u neasijských pacientů 2,7 %. Medián doby od první dávky do nástupu ILD nebo ILD-imitujících nežádoucích účinků byl 85 dnů (viz bod 4.4).

Prodloužení QTc intervalu

Z celkového počtu 1 813 pacientů léčených přípravkem TAGRISSO v monoterapii (80 mg) ve studiích ADAURA, FLAURA, FLAURA2 a AURA mělo 1,1 % (n = 20) pacientů QTc interval delší než 500 ms a u 4,3 % pacientů (n = 78) 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, FLAURA2 nebo AURA nebyly hlášeny žádné arytmie v souvislosti s prodloužením intervalu QTc (viz body 4.4 a 5.1). U pacientů, kteří užívali přípravek TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny, byl podíl pacientů, u kterých došlo k prodloužení QTc intervalu o více než 500 ms se zvýšením o více než 60 ms oproti výchozí hodnotě nízký a byl podobný jako při monoterapii (1,8 % oproti 1,5 %).

Gastrointestinální účinky

Ve studiích ADAURA, FLAURA, FLAURA2 a AURA (monoterapie přípravkem TAGRISSO; n=1813), byl hlášen průjem u 47 % pacientů, z toho bylo 37 % příhod stupně 1, 8,6 % stupně 2 a 1,4 % stupně 3; nebyla hlášena žádná příhoda stupně 4 nebo 5. U 0,5 % pacientů bylo třeba snížit dávku a u 1,9 % pacientů přerušit léčbu. Ve čtyřech případech (0,2 %) byla léčba vysazena trvale. Ve studiích ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (rameno monoterapie) a AURA3 byl medián doby do nástupu příhody 22 dnů, 19 dnů, 22 dnů a 22 dnů a medián trvání příhod stupně 2 11 dnů, 19 dnů, 17 dnů a 6 dnů. U pacientů, kteří užívali přípravek TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny, byl průjem hlášen u 43 % pacientů oproti 41 % pacientů v monoterapii, většina těchto příhod průjmu byly příhody 1. a 2. stupně.

Hematologické příhody

U pacientů léčených přípravkem TAGRISSO bylo pozorovánočasné 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 přípravkem TAGRISSO byly hlášeny vzácné případy aplastické anémie, včetně fatálních příhod. Přípravek TAGRISSO má být vysazen u pacientů s potvrzenou aplastickou anémií (viz body 4.2 a 4.4).

Starší populace

Ve studii ADAURA, FLAURA, FLAURA2 a AURA3 (monoterapie přípravkem TAGRISSO; n=1813)) bylo 43 % pacientů 65letých a starších a 75letých a starších bylo 11 %. Ve srovnání s mladšími pacienty (< 65) došlo u více pacientů ≥ 65 let k výskytu nežádoucích účinků, které měly za následek úpravu dávky studovaného léčiva (přerušení nebo snížení) (17 % vs. 10 %). 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 (14 % vs. 10 %). Celkově nebyly pozorovány rozdíly v účinnosti mezi staršími a mladšími pacienty. Analýzou výsledků studií AURA fáze 2 byl zjištěn konzistentní profil bezpečnosti a účinnosti. Z 276 pacientů léčených přípravkem TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny bylo 104 pacientů ≥ 65 let a 23 pacientů bylo ≥ 75 let. Starší pacienti (≥ 65 let) hlásili podobné nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyšší ve srovnání s pacienty < 65 let (36 % oproti 36 %). Úprava dávky pro nežádoucí účinky byla hlášena u vyššího podílu pacientů ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty < 65 let (34 % vs. 20 %).

Nízká tělesná hmotnost

Pacienti s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg) užívající přípravek TAGRISSO 80 mg v monoterapii hlásili vyšší frekvenci nežádoucích účinků stupně ≥ 3 (20 % vs. 10 %) a prodloužení QTc intervalu (13 % vs. 6 %) než pacienti s vyšší tělesnou hmotností (≥ 50 kg). Pacienti s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg), kteří užívali přípravek TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny, hlásili podobnou frekvenci výskytu nežádoucích účinků stupně ≥ 3 (32 % oproti 37 %) ve srovnání s pacienty s vyšší tělesnou hmotností (≥ 50 kg). Naopak výskyt nežádoucích účinků suché kůže (34 % oproti 22 %) a stomatitidy (40 % oproti 30 %) byl hlášen s vyšší frekvencí výskytu u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg) oproti pacientům 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 IC_{50} s 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 IC_{50} s od 480 nM do 1,8 μ M 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.

Elektrofyzilogie 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, dvojité 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 klasifikace 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

	Populace stadia II-IIIa		Populace stadia IB-IIIa	
Parametr účinnosti	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 $p < 0,0094$.

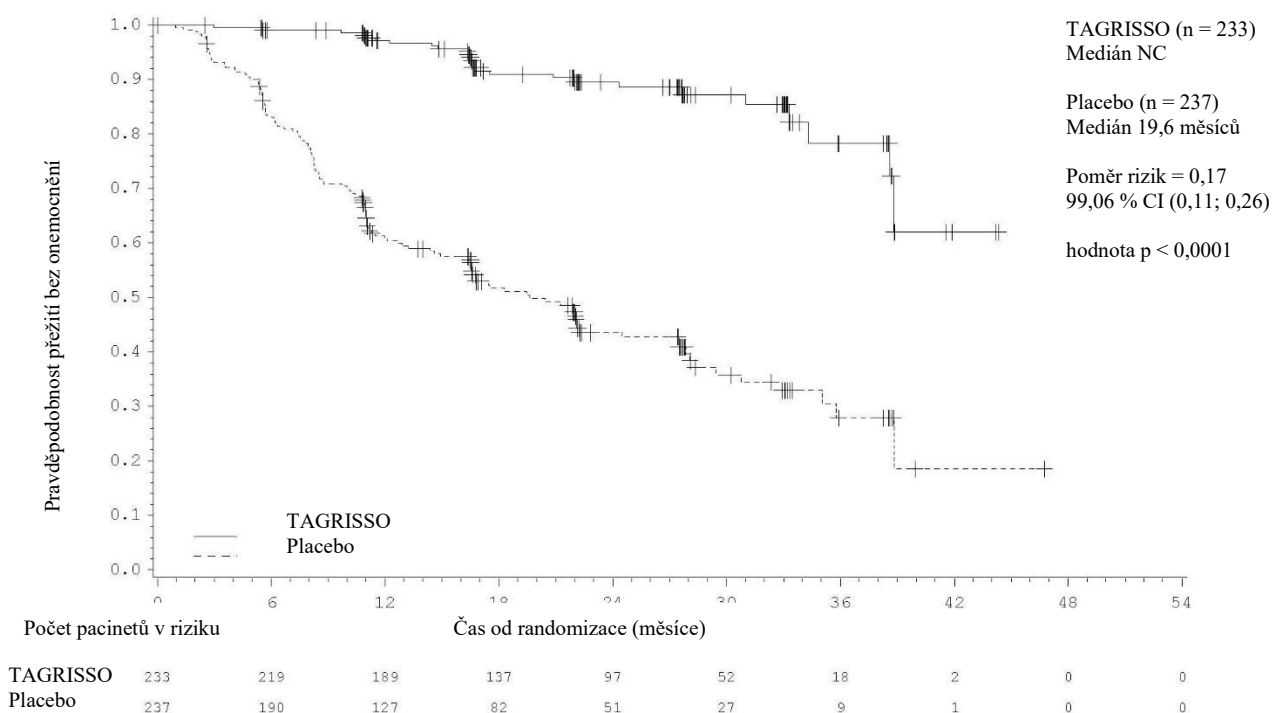
^b Upraveno pro průběžnou analýzu (úplnost údajů 29%) pro dosažení statistické významnosti byla vyžadována hodnota $p < 0,0088$.

^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 [DCO]: 27. ledna 2023) prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů léčených přípravkem TAGRISSO ve srovnání s placebem u populace ve stádiu 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 stádiu II-IIIa) a 60,4 měsíce (populace ve stádiu IB-IIIa) v rameni s přípravkem TAGRISSO a 56,2 měsíce (populace ve stádiu II-IIIa) a 59,4 měsíce (populace ve stádiu IB-IIIa) v rameni s placebem.

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

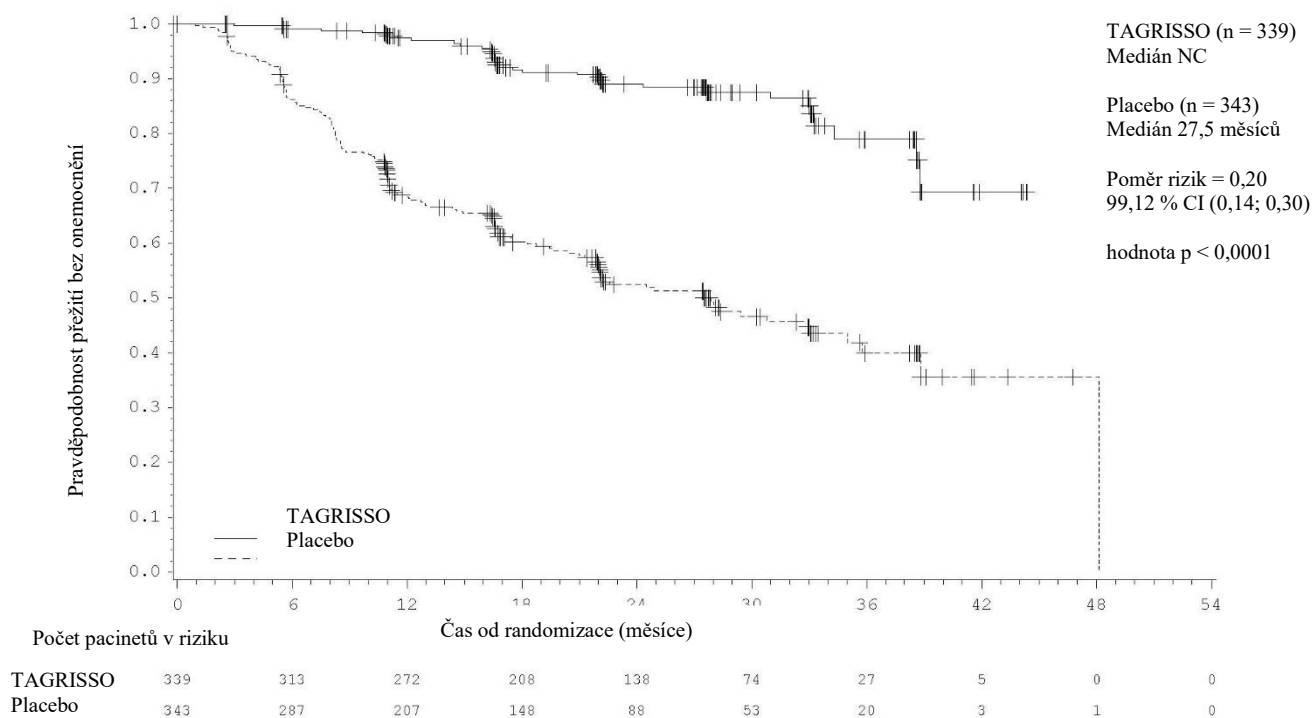


+ cenzurovaní pacienti.

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

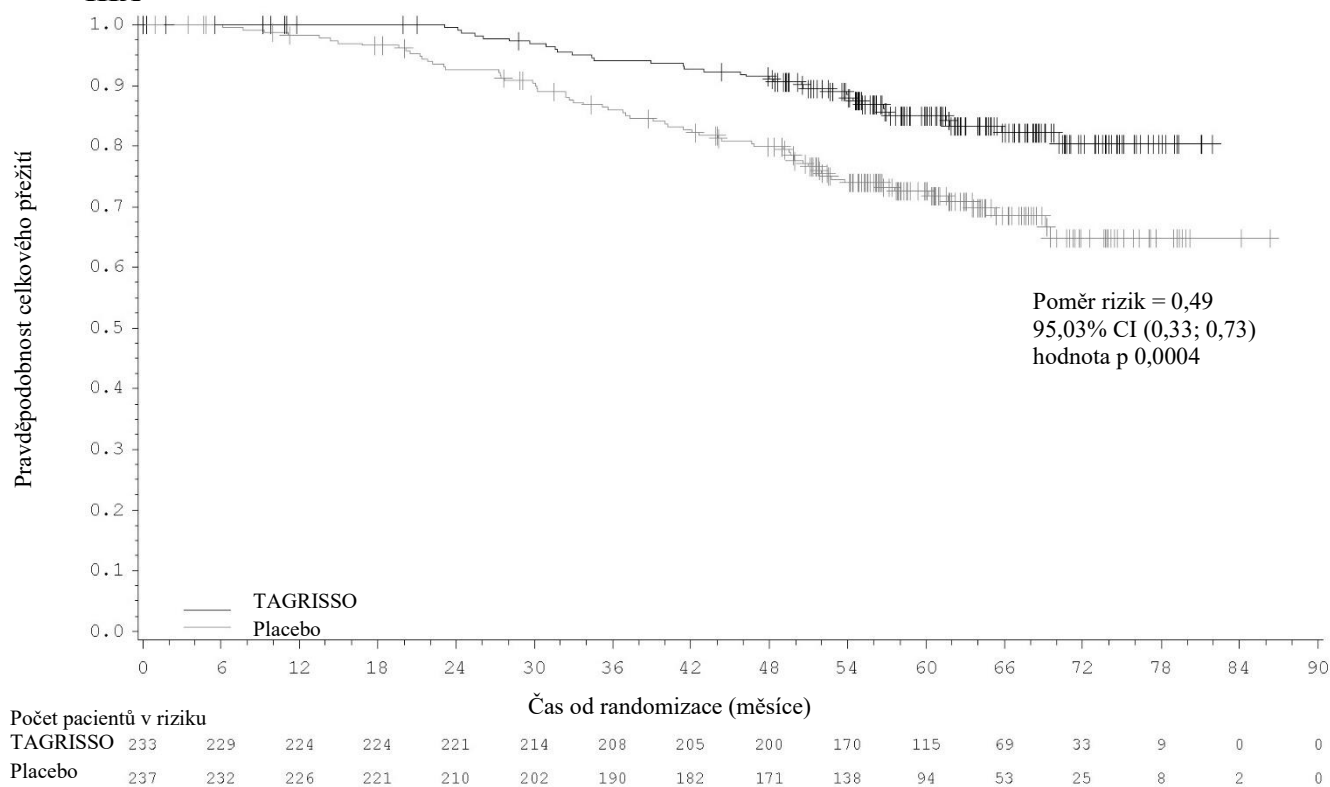


+ cenzurovaní pacienti.

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).

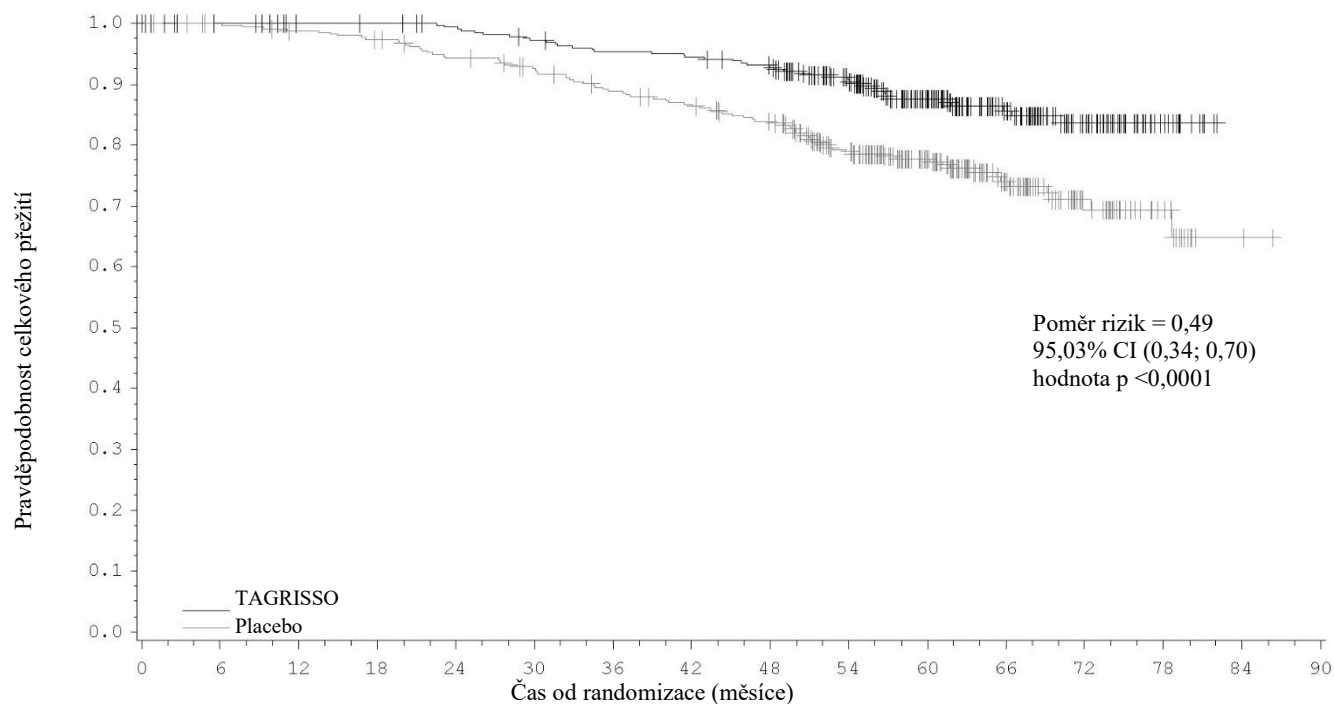
Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u pacientů ve stadiu II-III A



+ cenzurovaní pacienti.

Hodnoty ve spodní části grafu ukazují počet pacientů v riziku.

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



Počet pacientů v riziku																	
		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 přípravek 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 *Studie FLAURA - monoterapie*

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 progresce (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 OS při 58% zralosti dat 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 progresce		
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.

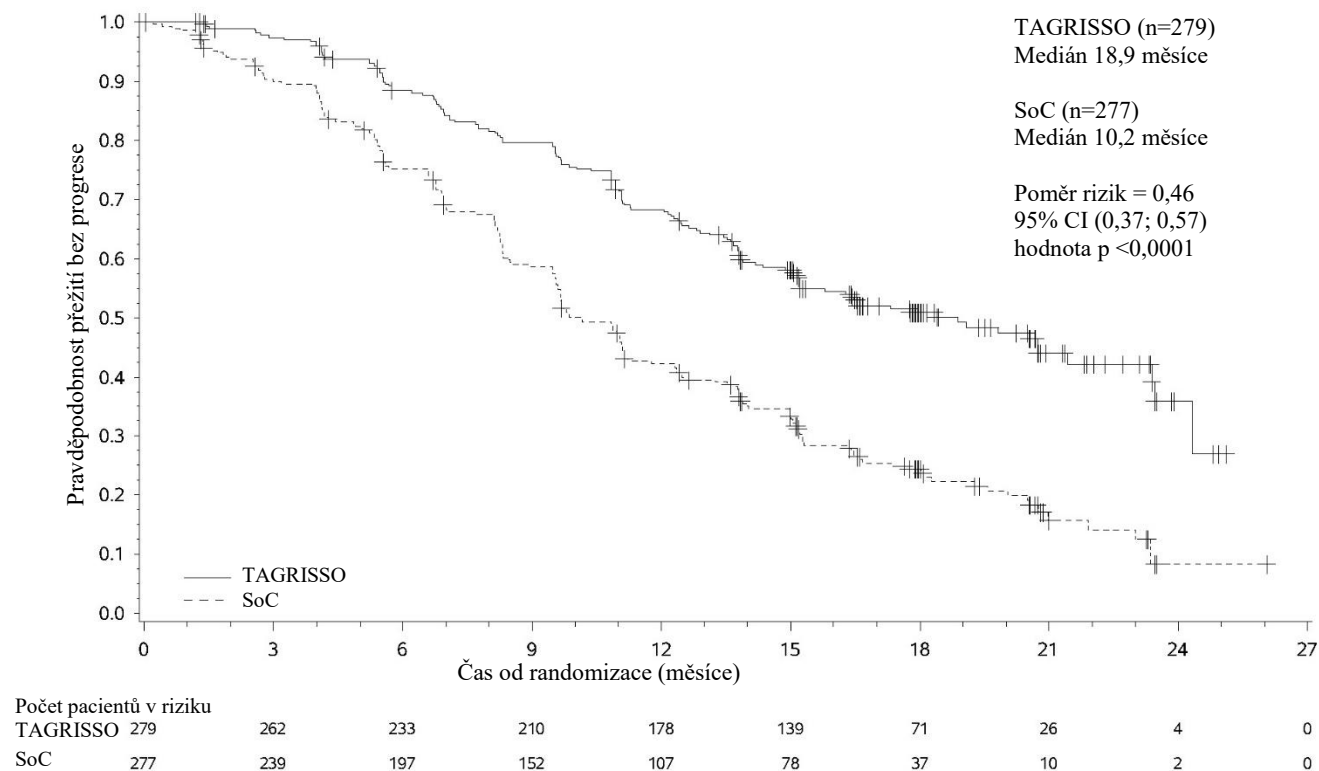
Výsledky PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST a TSST jsou aktualizovány ke dni 12. června 2017. Výsledky OS jsou aktualizovány ke dni 25. června 2019.

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.

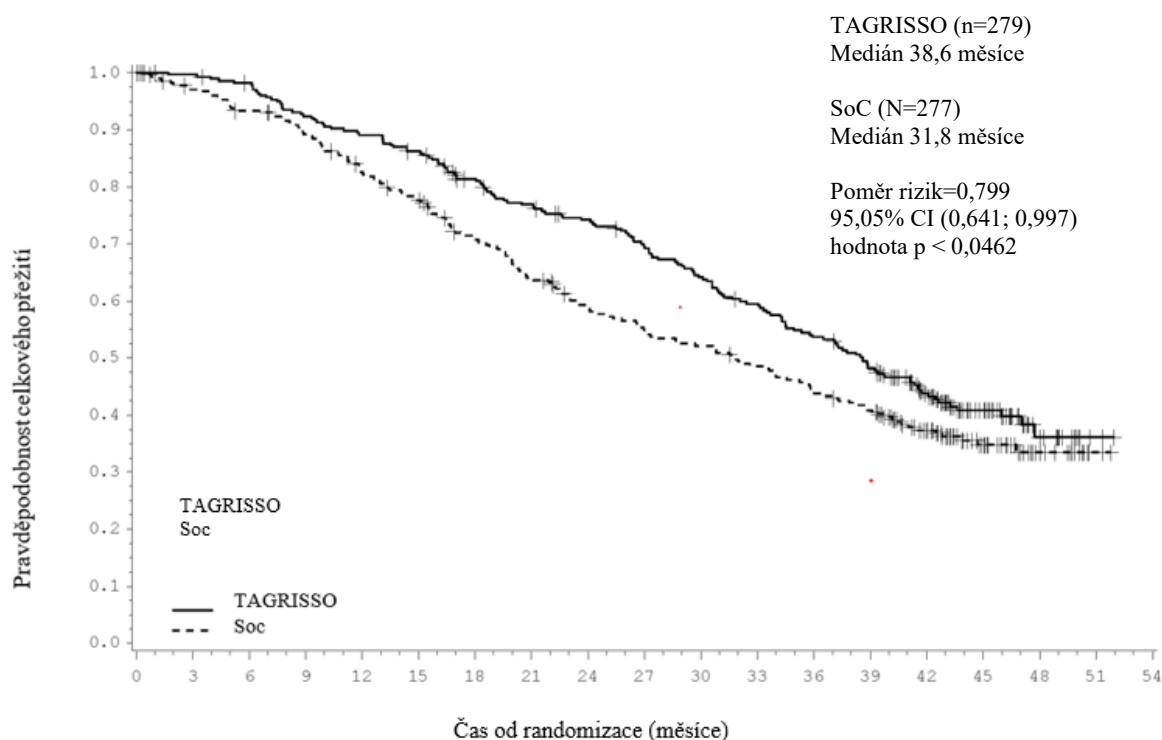
Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka pro přežití bez progresse dle posouzení zkoušejícího ve studii FLAURA



+ cenzorování 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
SoC	277	263	252	239	219	205	182	165	148	138	131	121	110	101	72	40	17

+ Censorovaní 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 Blinded Independent Central Review (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 neživota po 6 měsících (%) (95% CI)	87 (74; 94)	71 (57; 81)
CNS přežití bez progresu a neživota po 12 měsících (%) (95% CI)	77 (62; 86)	56 (42; 68)

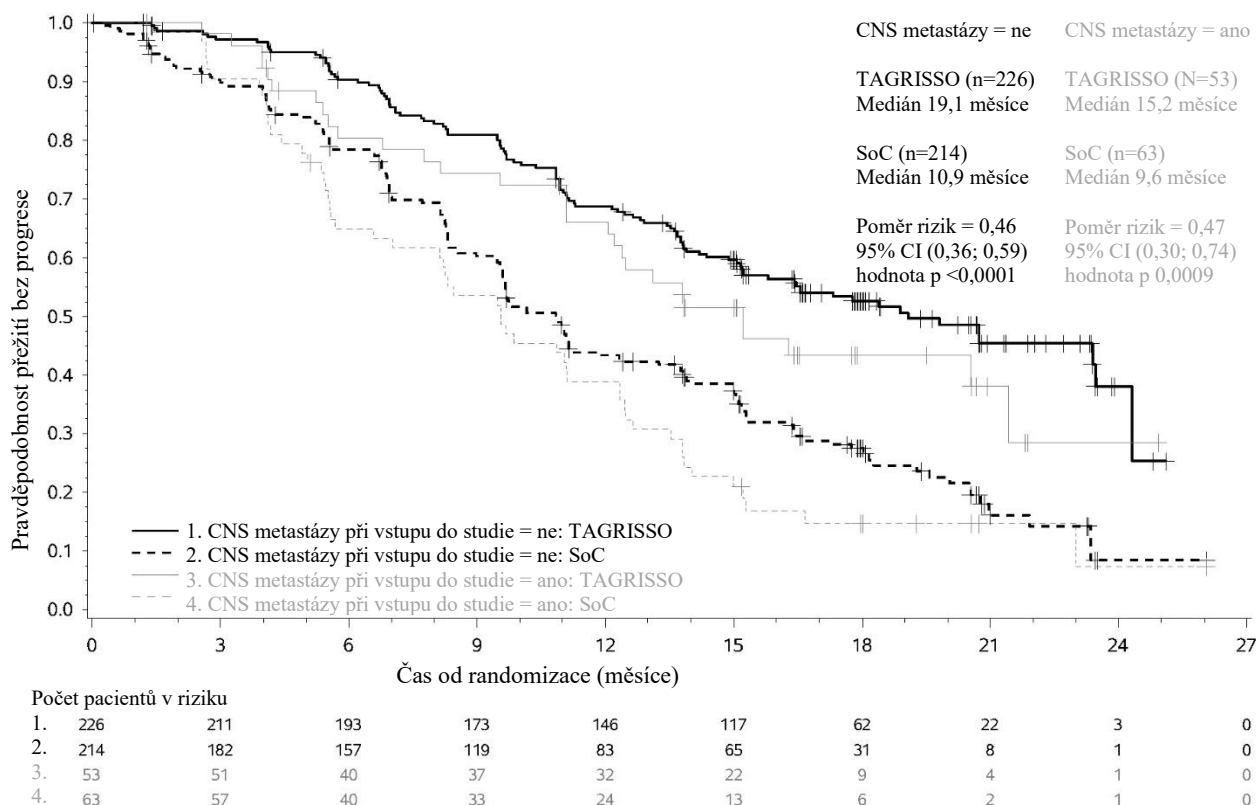
HR = poměr rizik; CI = interval spolehlivosti; NC = nelze vypočítat

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



+ cenzurovaní pacienti.

Hodnoty ve spodní části grafu ukazují počet pacientů v riziku.

Výsledky hlášené pacienty

Symptomy hlášené pacienty a 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.

Studie FLAURA2 – kombinovaná terapie

Účinnost a bezpečnost přípravku TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s pozitivní mutací EGFR, kteří dosud nepodstoupili systémovou léčbu pokročilého onemocnění, byly prokázány v randomizované, otevřené, aktivně kontrolované studii (FLAURA2). Vzorky nádorové tkáně pacientů musely mít jednu ze dvou běžných mutací EGFR, o kterých je známo, že jsou spojeny s citlivostí EGFR k TKI (Ex19del nebo L858R), prokázaných lokálním nebo centrálním testem.

Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- Přípravek TAGRISSO (80 mg) perorálně jednou denně s pemetrexedem (500 mg/m²) a dle výběru zkoušejícího cisplatinou (75 mg/m²) nebo karboplatinou (AUC5) podávanými intravenózně v den 1 každého 21denního cyklu po 4 cykly, následně přípravek TAGRISSO (80 mg) perorálně jednou denně a pemetrexed (500 mg/m²) podávaný intravenózně každé 3 týdny (n=279)
- Přípravek TAGRISSO (80 mg) perorálně jednou denně (n=278)

Randomizace byla stratifikována podle rasy (čínský/asijský původ, nečínský/asijský původ nebo neasijský původ), výkonnostního stavu WHO (0 nebo 1) a metody testování tkáně (centrální nebo místní). Pacienti dostávali studijní terapii, až do nesnášenlivosti terapie, nebo dokud zkoušející nezjistil, že pacient již nemá klinický přínos.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo PFS podle hodnocení zkoušejícího podle RECIST 1.1 a klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti bylo OS.

Základní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění celkové populace ve studii byly: střední věk 61 let (rozmezí 26–85 let), ≥ 75 let (8 %), žena (61 %), Asiat (64 %), běloch (28 %), nikdy nekouřící (66 %). Výchozí výkonnostní stav WHO byl 0 (37 %) nebo 1 (63 %); 98,7 % pacientů mělo převážně histologii adenokarcinomu. Z pacientů s metastazujícím onemocněním mělo 49 % pacientů metastazující onemocnění kostí, 53 % pacientů mělo mimohrudní metastázy a 20 % pacientů mělo metastázy v játrech. Čtyřicetjedna procent (41 %) pacientů mělo metastázy v CNS (identifikované zkoušejícím na základě místa léze CNS na začátku studie, anamnézy a/nebo předchozí operace a/nebo předchozí radioterapie metastáz v CNS). S ohledem na typ nádorové mutace EGFR při randomizaci bylo 60,5 % delecí v exonu 19 a 38,2 % v exonu 21 L858R; 0,7 % pacientů mělo nádory s delecí v exonu 19 a v exonu 21 L858R.

Přípravek TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny prokázal statisticky významné zlepšení PFS ve srovnání s přípravkem TAGRISSO v monoterapii. Zlepšení PFS bylo konzistentní ve všech analyzovaných podskupinách. V době druhé průběžné analýzy OS (DCO 8. ledna 2024) nebylo dosaženo statistické významnosti.

Výsledky účinnosti z FLAURA2 podle hodnocení zkoušejícího jsou shrnuty v tabulce 6, Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 8 a Kaplanova-Meierova křivka pro OS je uvedena na obrázku 9.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti ze studie FLAURA2 podle hodnocení zkoušejícího

Paremetr účinnosti	TAGRISSO s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny (n=279)	TAGRISSO (n=278)
Přežití bez progrese		
Počet příhod (%)	120 (43)	166 (60)
Medián PFS, měsíce (95% CI) ^a	25,5 (24,7; NC)	16,7 (14,1; 21,3)
HR (95% CI); hodnota p	0,62 (0,49; 0,79); p<0,0001	
Celkové přežití		
Počet úmrtí (%)	100 (36)	126 (45)
Medián OS, měsíce (95% CI)	NC (38.0, NC)	36.7 (33.2, NC)
HR (95% CI); hodnota p	0,75 (0,57; 0,97); p=0,0280 ^b	

HR=poměr rizika; CI=Interval spolehlivosti, NC=nelze určit

PFS na základě hodnocení RECIST zkoušejícím.

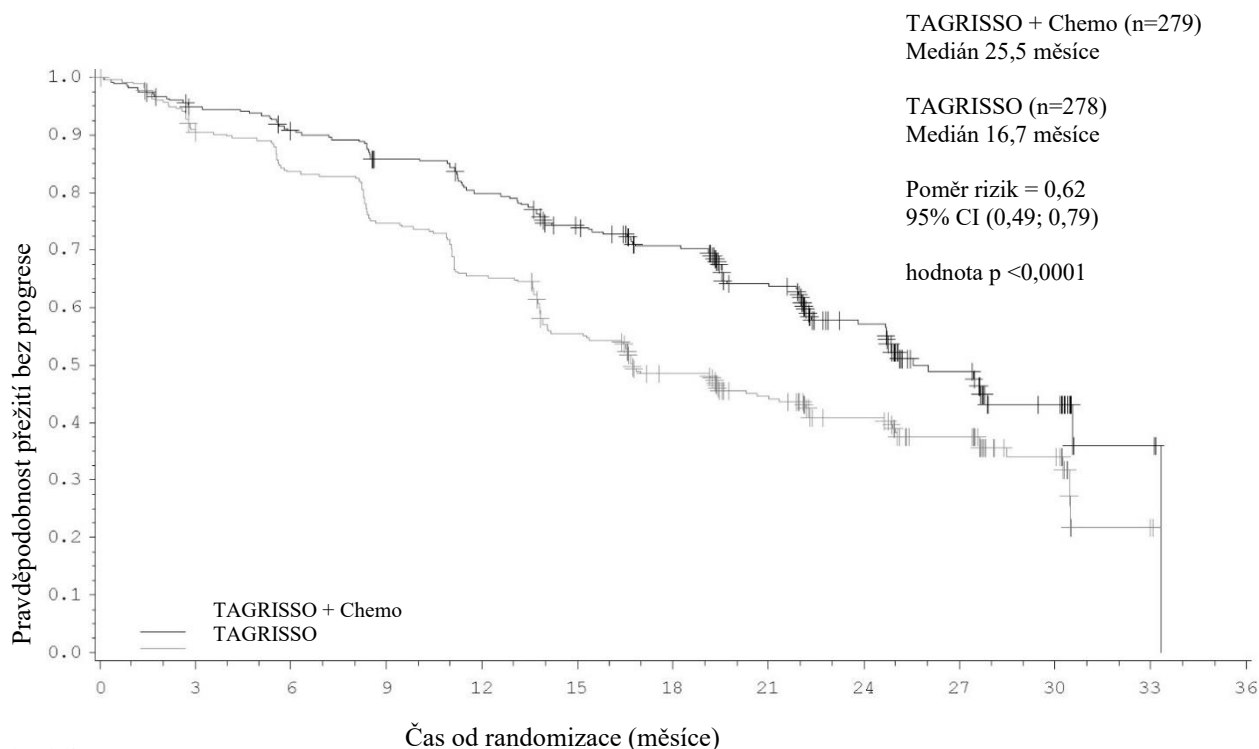
Medián doby sledování PFS u všech pacientů byl 19,5 měsíce v rameni s přípravkem TAGRISSO, s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny a 16,5 měsíce v rameni s přípravkem TAGRISSO jako monoterapie.

Výsledky PFS jsou z DCO 3. dubna 2023 (51% zralosti údajů). Výsledky OS jsou z DCO 8. ledna 2024 (41% zralost údajů).

^a výsledky PFS podle BICR byly v souladu s výsledky hlášenými prostřednictvím hodnocení zkoušejícího.

^b Na základě druhé průběžné analýzy (41% zralost údajů) byla k dosažení statistické významnosti vyžadována hodnota p <0,000001.

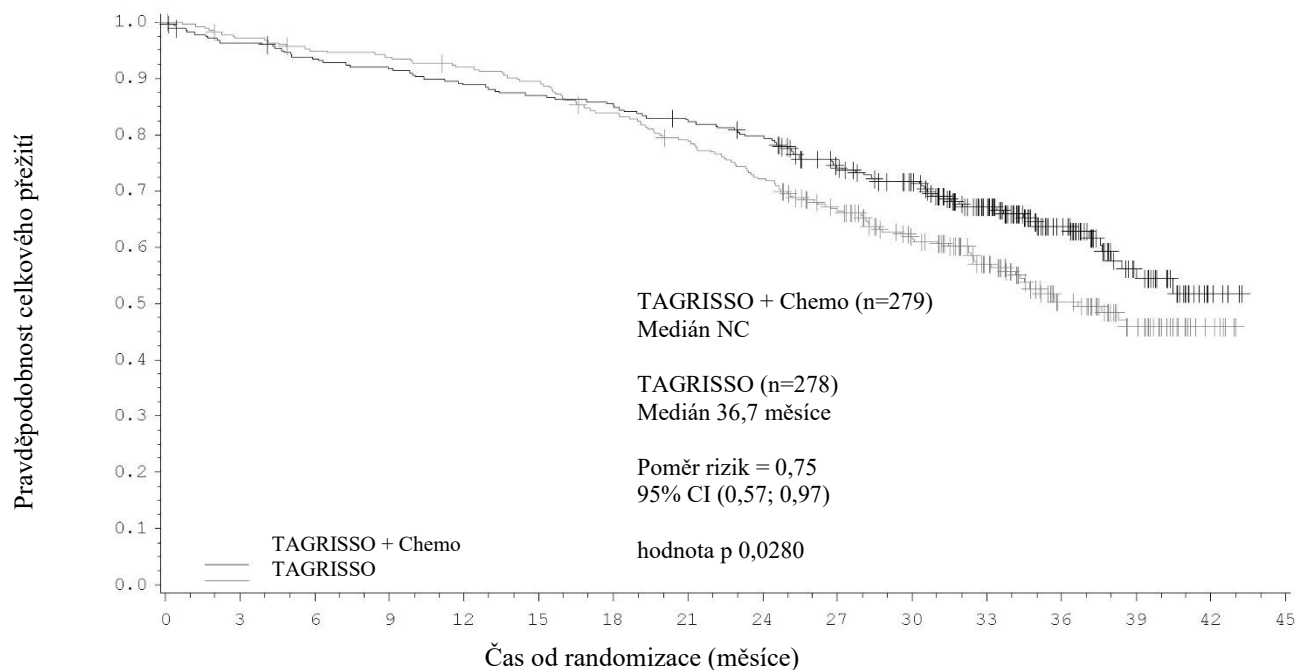
Obrázek 8. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progrese, jak bylo hodnoceno zkoušejícím ve FLAURA2



Počet pacientů v riziku	Čas od randomizace (měsíce)						
TAGRISSO + Chemo	279	254	241	225	207	187	165
TAGRISSO	278	246	227	203	178	148	119

+ Censorovaní pacienti.
Chemo = pemetrexed a chemoterapie na bázi platiny.
Hodnoty ve spodní části obrázku udávají počet ohrožených pacientů.

Obrázek 9. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii FLAURA2



Počet pacientů v riziku	Čas od randomizace (měsíce)															
TAGRISSO + Chemo	279	267	258	253	245	240	236	226	218	190	169	121	71	31	5	0
TAGRISSO	278	267	260	257	251	244	228	213	195	170	142	102	64	34	7	0

+ Censorovaní pacienti.
Chemo = pemetrexed a chemoterapie na bázi platiny.
Hodnoty ve spodní části obrázku udávají počet ohrožených pacientů.

Údaje o účinnosti metastáz CNS ve studii FLAURA2

Pacienti s asymptomatickými metastázami CNS nevyžadujícími léčbu kortikosteroidy a se stabilním neurologickým stavem po dobu alespoň dvou týdnů po dokončení protinádorové terapie a léčby kortikosteroidy byli způsobilí k randomizaci do studie FLAURA2. Všichni pacienti měli dostupné vstupní zobrazení mozku. Hodnocení podle BICR pomocí upraveného RECIST těchto skenů vedlo k podskupině 222/557 (40%) pacientů s měřitelnými a/nebo neměřitelnými lézemi CNS (cFAS) a další podskupině 78/557 (14%) pacientů s měřitelnými lézemi CNS (cEFR). Na základě explorativní analýzy byla míra odpovědi CNS > 65% v obou léčebných ramenech s vyšší mírou kompletní odpovědi ve skupině s přípravkem TAGRISSO, s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny (59,3 % pacientů) ve srovnání s ramenem s přípravkem TAGRISSO v monoterapii (43,3 % pacientů). Medián DoR nebyl dosažen v rameni s přípravkem TAGRISSO, s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny a medián v rameni s přípravkem TAGRISSO v monoterapii byl 26,2 měsíce. V podskupině cEFR mělo 47,5 % pacientů v rameni s přípravkem TAGRISSO, s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny kompletní odpověď CNS ve srovnání s 15,8 % pacientů v rameni s přípravkem TAGRISSO v monoterapii.

Předléčení 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 mutaci 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 PFS podle posouzení zkoušejícího. Dalšími parametry účinnosti byly ORR, DoR a 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 doubletem 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 progresi 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 7. Výsledky účinnosti dle posouzení zkoušejícího ve studii AURA3

Parametr účinnosti	TAGRISSO (n = 279)	Chemoterapie (pemetrexed/cisplatina nebo pemetrexed/karboplatina) (n = 140)
Přežití bez progresu		
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 přežití ¹ (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)

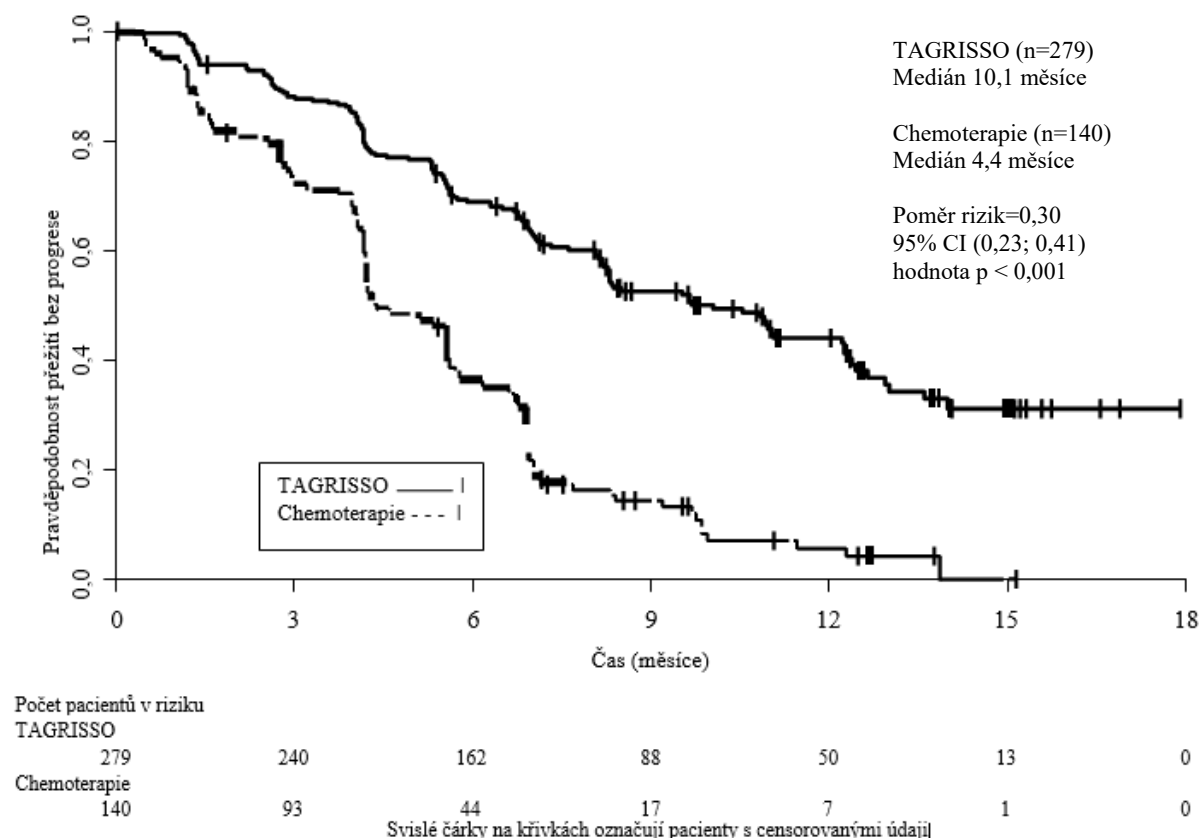
HR=poměr rizik; CI= interval spolehlivosti; NC=nelze vypočítat; OS=celkové přežití

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 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 10. Kaplanova-Meierova křivka pro přežití bez progresu podle hodnocení zkoušejícího ve studii AURA3



Analýza senzitivity PFS byla provedena 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 mozkovými 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 8.

Tabulka 8. 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 CNS^a		
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 CNS ^b		
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 CNS ^c	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	

^a 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.

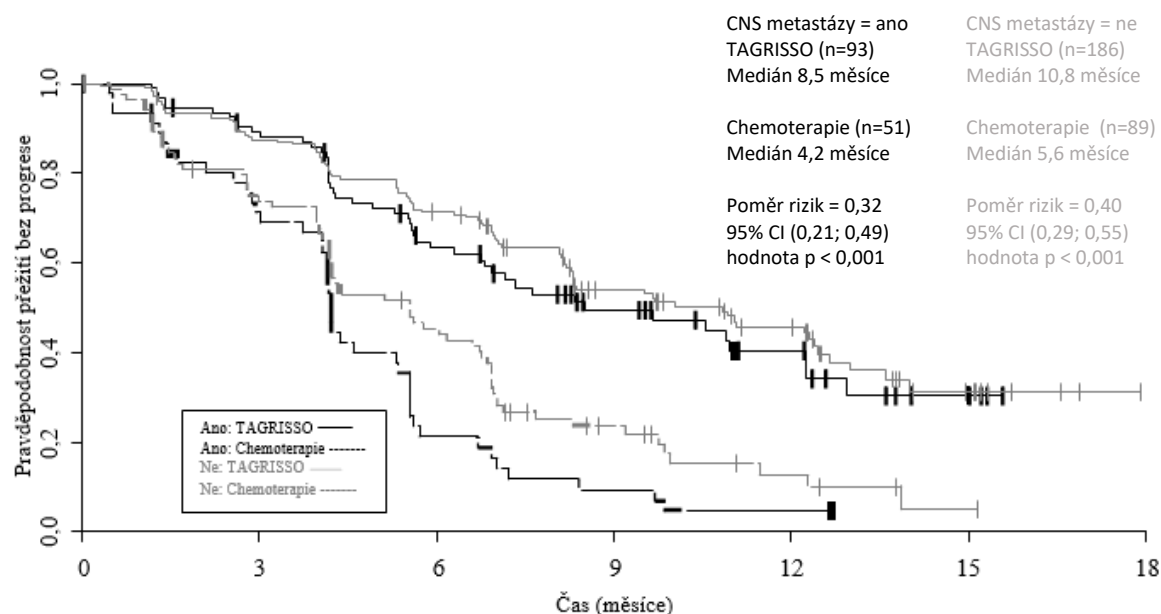
^b Na základě pouze pacientů s odpovědí; DoR definována jako doba od data první doložené odpovědi (kompletní odpověď nebo částečná odpověď) až do progresu nebo úmrtí; DCR definována jako podíl pacientů s odpovědí (kompletní odpověď nebo částečná odpověď), nebo stabilní onemocnění ≥ 6 týdnů.

^c 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 11.

Obrázek 11. 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 9.

Tabulka 9. 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	
Větve	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, $p=0,002$).

Předléčení 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 BICR. Sekundárním parametrem účinnosti bylo DoR a 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 linii 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 předléčených pacientů s prokázanou mutací T790M EGFR byl ORR podle 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. Farmakokinetika u pacientů léčených osimertinibem v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny je podobná jako u pacientů léčených osimertinibem v monoterapii. 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 inhibitorem CYP3A4/5, ale nikoli CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 2E1. Na základě studií

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

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 neinhibuje 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 inhibitelem 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 $> 2,5$ násobek horní hranice normálních hodnot (ULN), nebo pokud to bylo v důsledku malignity, > 5 násobek ULN nebo s celkovým bilirubinem $> 1,5$ násobek 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 myší (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 vaječnících a ztenčení epitelu dělohy a pochvy při klinicky relevantních plazmatických koncentracích. Nálezy pozorované ve vaječnících 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 dávám 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 samicí 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
Mikrokryсталická celulóza
Částečně substituovaná hyprolóza
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 ČÍSLOA

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
Gärtunavägen
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
osimertinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 40 mg osimertinibu (jako osimertinib mesilát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH 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**

Všecký 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 OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TAGRISSO 80 mg potahované tablety
osimertinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 80 mg osimertinibu (jako osimertinib mesilát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH 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**

Všecký 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 IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (PERFOROVANÝ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TAGRISO 40 mg tablety
osimertinib

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
osimertinib

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

osimertinib

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 samostatně:

- 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.

Přípravek TAGRISSO Vám může být předepsán v kombinaci s jinými protinádorovými léky, včetně:

- pemetrexedu a chemoterapie obsahující platinu jako první léčivý přípravek, který dostanete na léčbu rakoviny, v pokročilém stádiu.

Pokud se přípravek TAGRISSO podává v kombinaci s jinými protinádorovými léčivými přípravky, je důležité, abyste si přečetli také příbalovou informaci těchto dalších léků. Máte-li jakékoli dotazy týkající se těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

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.

Poradte 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 80 mg tableta denně, pokud se přípravek TAGRISSO užívá samostatně.
- Pokud je třeba, lékař Vám může dávku snížit na jednu 40 mg tabletu denně.
- Doporučená dávka přípravku TAGRISSO je jedna 80 mg tableta denně, pokud se užívá s pemetrexedem a chemoterapií obsahující platinu.

Jak přípravek užívat

- Přípravek TAGRISSO se užívá ústy. Tabletou spolkněte celou a zapijte ji vodou. Tabletou nedrtěte, 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 užil(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 časté: může postihnout až 1 z 10 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 osob.
- Krevní porucha zvaná aplastická anemie, 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 osob.
- 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 neutrofily) 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.
- Zešednutí nebo ztmavnutí kůže (hyperpigmentace).
- 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)

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

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinické studii u pacientů užívajících přípravek TAGRISSO v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií obsahující platinu:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Průjem – může se během léčby vyskytnout a odeznít. Informujte svého lékaře, pokud průjem nepřejde nebo se zhorší.
- Problémy s kůží a nehty – příznaky mohou zahrnovat bolest, svědění, suchou kůži, vyrážku, zarudnutí kolem nehtů. Pravděpodobnost výskytu v oblastech vystavených slunci. Pravidelné používání hydratačních přípravků na kůži a nehty Vám pomůže. Informujte lékaře, pokud se problémy s kůží nebo nehty zhorší.
- Stomatitida – zánět vnitřní výstelky úst nebo vředy tvořící se v ústech.
- Ztráta chuti k jídlu.
- Snížení počtu bílých krvinek (leukocytů, lymfocytů nebo neutrofilů).
- Snížení počtu krevních destiček v krvi.
- Zvýšení hladiny látky v krvi zvané kreatinin (který produkuje tělo a odstraňuje se ledvinami).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Krvácení z nosu (epistaxe).
- Svědění kůže (pruritus) – pravidelné používání hydratačních přípravků na kůži Vám pomůže.
- Řídnutí vlasů (alopecie).
- Terčové léze na kůži, což jsou kožní reakce, které vypadají jako prstence (připomínající multiformní erytém).
- Kopřivka – svědivé, vyvýšené skvrny kdekoli na kůži, které mohou být růžové nebo červené a mají kulatý tvar. Informujte lékaře, pokud zaznamenáte tento nežádoucí účinek.
- Zešedivění nebo ztmavnutí kůže (hyperpigmentace).
- Syndrom ruka-noha – může zahrnovat zarudnutí, otok, brnění nebo pálení a popraskání kůže na dlaních a/nebo na chodidlech.
- Zvýšení hladiny látky v krvi zvané kreatinfosfokináza (enzym uvolňovaný do krve při poškození svalů).

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 osimertinib (jako osimertinib mesilát). Jedna 40mg potahovaná tableta obsahuje 40 mg osimertinibu. Jedna 80mg potahovaná tableta obsahuje 80 mg osimertinibu.

Dalšími složkami jsou mannitol, mikrokrystalická celulóza, částečně substituovaná hypromelosa, 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
Gärtunavägen
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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 80 90 34100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Τηλ: +30 210 6871500

Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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>.