

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TAGRISSO 40 mg comprimate filmate

TAGRISSO 80 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

TAGRISSO 40 mg comprimate filmate

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

TAGRISSO 80 mg comprimate filmate

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

Excipient cu efect cunoscut

TAGRISSO 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține sodiu 0,3 mg.

TAGRISSO 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține sodiu 0,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

TAGRISSO 40 mg comprimate

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

TAGRISSO 80 mg comprimate

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

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

TAGRISSO în monoterapie este indicat pentru:

- tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) în stadiul IB-IIIa, ale căror tumori prezintă deleții

în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) (vezi pct. 5.1).

- tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR.
- tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR.

## 4.2 Doze și mod de administrare

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

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

### Doze

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

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

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

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

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

### Ajustarea dozelor

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

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

**Tabelul 1. Recomandări privind modificarea dozei de TAGRISSO**

<b>Organ țintă</b>	<b>Reacții adverse<sup>a</sup></b>	<b>Modificarea dozei</b>
<i>Pulmonar<sup>b</sup></i>	Boală interstițială pulmonară/pneumonită	Înteruperea administrării TAGRISSO (vezi pct. 4.4)
<i>Cardiac<sup>b</sup></i>	Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite	Înteruperea tratamentului cu TAGRISSO până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)
	Prelungirea intervalului QTc cu	Înteruperea permanentă a administrării

	semne/simptome de aritmie gravă	TAGRISO
<i>Cutanat<sup>b</sup></i>	Sindrom Stevens-Johnson	Înteruperea permanentă a administrării TAGRISSO
<i>Sistemul sanguin și limfatic<sup>b</sup></i>	Anemie aplastică	Înteruperea permanentă a administrării TAGRISSO
<i>Altele</i>	Reacții adverse de grad 3 sau mai mare	Înteruperea tratamentului cu TAGRISSO până la 3 săptămâni
	Dacă reacțiile adverse de grad 3 sau mai mare se ameliorează până la gradul 0-2 după întreruperea tratamentului cu TAGRISSO pe o perioadă de până la 3 săptămâni	TAGRISO poate fi reluat cu aceeași doză (80 mg) sau cu o doză mai mică (40 mg)
	Reacțiile adverse de grad 3 sau mai mare nu se ameliorează până la gradul 0-2 după întreruperea tratamentului cu TAGRISSO pe o perioadă de până la 3 săptămâni	Înterupere permanentă a administrării TAGRISSO

<sup>a</sup> Notă: Intensitatea reacțiilor adverse clinice a fost clasificată pe baza Criteriilor Comune de Terminologie pentru Reacții Adverse (CTCAE), versiunea 4.0. ale Institutului Național Oncologic din SUA (NCI)

<sup>b</sup> Pentru detalii suplimentare vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

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

### Grupe speciale de pacienți

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

### Insuficiență hepatică

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

### Insuficiență renală

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

### Copii și adolescenți

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

### Mod de administrare

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

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

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

### **4.3 Contraindicații**

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

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Evaluarea statusului mutației EGFR

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

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

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

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

#### Boală interstițială pulmonară (BIP)

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

Reacțiile adverse de tip BIP sau asemănătoare BIP au fost raportate la 3,7% din cei 1479 pacienți care au primit TAGRISSO în studiile clinice ADAURA, FLAURA și AURA. Au fost raportate 5 cazuri letale în context local avansat sau metastazat. Nu au fost raportate cazuri cu potențial letal în context adjuvant. Incidența BIP a fost 10,9% la pacienții japonezi, 1,6% la cei de altă origine asiatică și 2,5% la cei de altă rasă decât asiatică (vezi pct. 4.8).

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

### Sindromul Stevens-Johnson (SSJ)

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

### Prelungirea intervalului QTc

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

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

### Modificări ale contractilității cardiace

În studiile clinice, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a scăzut mai mult sau egal cu 10 puncte procentuale, reducerea la mai puțin de 50% fiind observată la 3,2% (40/1233) dintre pacienții tratați cu TAGRISSO la care FEVS a fost evaluat la momentul inițial și la cel puțin încă un moment ulterior. La pacienții cu factori de risc cardiac și la cei cu afecțiuni care pot afecta FEVS, trebuie avută în vedere monitorizarea cardiacă, inclusiv evaluarea FEVS la momentul inițial și pe parcursul tratamentului. În cazul pacienților care prezintă semne/simptome cardiace relevante în timpul tratamentului, trebuie avută în vedere monitorizarea cardiacă, inclusiv evaluarea FEVS. Într-un studiu cu tratament adjuvant, controlat cu placebo (ADAURA), 1,6% (5/312) dintre pacienții tratați cu TAGRISSO și 1,5% (5/331) dintre pacienții din grupul cu placebo au prezentat reducerea FEVS mai mare sau egală cu 10 puncte procentuale și o scădere la mai puțin de 50%.

## Cheratiță

Cheratița a fost raportată la 0,7% (n=10) din cei 1479 pacienți tratați cu TAGRISSO în studiile clinice ADAURA, FLAURA și AURA. Pacienții care prezintă semne și simptome sugestive de cheratiță, acute sau agravate, cum ar fi: inflamație oculară, hipersecreție lacrimală, fotosensibilitate, vedere încețoșată, durere oculară și/sau ochi roșii, trebuie să consulte imediat un medic specialist oftalmolog (vezi pct. 4.2, Tabelul 1).

## Anemie aplastică

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

## Vârsta și greutatea corporală

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

## Sodiu

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacocinetice

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

### Substanțe active care pot crește concentrația plasmatică de osimertinib

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

### Substanțe active care pot reduce concentrația plasmatică de osimertinib

Într-un studiu clinic de farmacocinetică, ASC pentru osimertinib în faza de platou a scăzut cu 78%, atunci când a fost administrat concomitent cu rifampicină (600 mg pe zi timp de 21 de zile). Similar, expunerea la metabolitul AZ5104 a scăzut cu 82% ASC și cu 78%  $C_{max}$ . Se recomandă evitarea utilizării concomitente a TAGRISSO cu inductori puternici de CYP3A (de exemplu, fenitoină, rifampicină și carbamazepină). Inductorii moderați CYP3A4 (de exemplu, bosentan, efavirenz,

etravirină, modafinil) pot de asemenea scădea expunerea la osimertinib și trebuie utilizați cu atenție sau evitați, când este posibil. Nu sunt disponibile date clinice care să recomande o ajustare a dozei de TAGRISSO. Utilizarea concomitentă a TAGRISSO cu sunătoare este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Efectul substanțelor active care reduc aciditatea gastrică asupra osimertinib

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

#### Substanțe active ale căror concentrații plasmatică pot fi modificate de TAGRISSO

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

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

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

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

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

### Sarcina

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



## Alăptarea

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

## Fertilitatea

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul datelor de siguranță

#### Studii la pacienți cu NSCLC cu mutație EGFR pozitivă

Datele prezentate în continuare reflectă expunerea la TAGRISSO a 1479 de pacienți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici și mutație EGFR pozitivă. Acești pacienți au primit TAGRISSO 80 mg zilnic în trei studii clinice randomizate de fază 3 (ADAURA, adjuvant; FLAURA, prima linie și AURA3, numai linia a doua), în două studii cu un singur braț de tratament (AURAex și AURA2, linia a doua sau după) și într-un studiu de fază 1 (AURA1, prima linie sau după) (vezi pct. 5.1). Cele mai multe reacții adverse au avut severitate de grad 1 sau 2. Cele mai frecvent raportate reacții adverse (RA) la medicament au fost diaree (47%), erupție cutanată tranzitorie (45%), paronichie (33%), xerodermie (32%) și stomatită (24%). Reacțiile adverse de grad 3 și 4 în studiile clinice au fost raportate în 10% și, respectiv, 0,1%. La pacienții care au primit TAGRISSO 80 mg zilnic, reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse a fost observată în 3,4% din cazuri. Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 4,8%.

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

#### Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse au fost clasificate în Tabelul 2 în funcție de categoriile de frecvență, așa cum a fost posibil pe baza incidenței raportărilor evenimentelor adverse similare din datele cumulate de la 1479 pacienți cu NSCLC și mutație pozitivă EGFR, în tratament cu TAGRISSO 80 mg zilnic în studiile ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 și AURA1.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, primele reacții sunt cele mai frecvente. În cadrul fiecărei grupe de

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

**Tabelul 2. Reacțiile adverse raportate în studiile ADAURA, FLAURA și AURA<sup>a</sup>**

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Termen MedDRA</b>	<b>Indicator CIOMS/ frecvența generală (toate gradele)<sup>b</sup></b>	<b>Frecvența CTCAE, grad 3 sau mai mare<sup>b</sup></b>
<b>Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic</b>	Anemie aplastică	Rare (0,07%)	0,07%
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente (19%)	1,1%
<b>Tulburări oculare</b>	Cheratită <sup>c</sup>	Mai puțin frecvente (0,7%)	0,1%
<b>Tulburări cardiace</b>	Insuficiență cardiacă	Mai puțin frecvente (0,3%)	0,1%
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Epistaxis	Frecvente (5%)	0
	Boală interstițială pulmonară <sup>d</sup>	Frecvente (3,7%) <sup>c</sup>	1,1%
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree	Foarte frecvente (47%)	1,4%
	Stomatită <sup>f</sup>	Foarte frecvente (24%)	0,5%
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupție cutanată tranzitorie <sup>g</sup>	Foarte frecvente (45%)	0,7%
	Paronichie <sup>h</sup>	Foarte frecvente (33%)	0,4%
	Xerodermie <sup>i</sup>	Foarte frecvente (32%)	0,1%
	Prurit <sup>j</sup>	Foarte frecvente (17%)	0,1%
	Alopecie	Frecvente (4,6%)	0
	Urticarie	Frecvente (1,9%)	0,1%
	Eritrodisestezie palmo-plantară	Frecvente (1,7%)	0
	Eritem polimorf <sup>k</sup>	Mai puțin frecvente (0,3%)	0
	Vasculită cutanată <sup>l</sup>	Mai puțin frecvente (0,3%)	0
	Sindrom Stevens-Johnson <sup>m</sup>	Rare (0,02%)	
<b>Investigații diagnostice</b>	Prelungirea intervalului QTc <sup>n</sup>	Mai puțin frecvente (0,8%)	
	Creșterea creatinfosfokinazei sanguine	Frecvente (1,6%)	0,3%

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Indicator CIOMS/ frecvența generală (toate gradele) <sup>b</sup>	Frecvența CTCAE, grad 3 sau mai mare <sup>b</sup>
	Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng <sup>o,p</sup>	Frecvente (3,2%)	
<b>Informații pe baza rezultatelor de laborator prezentate ca modificări ale gradului de severitate</b>	Scăderea numărului de leucocite <sup>o</sup>	Foarte frecvente (65%)	1,2%
	Scăderea numărului de limfocite <sup>o</sup>	Foarte frecvente (62%)	6%
	Scăderea numărului de plachete sanguine <sup>o</sup>	Foarte frecvente (53%)	1,2%
	Scăderea numărului de neutrofile <sup>o</sup>	Foarte frecvente (33%)	3,2%
	Creșterea creatininei sanguine <sup>o</sup>	Frecvente (9%)	0
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Miozită	Rare (0,07%)	

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

<sup>b</sup> Criteriile Comune de Terminologie pentru Reacții Adverse (CTCAE), versiunea 4.0. ale Institutului Național Oncologic din SUA.

<sup>c</sup> Include: defect al epitelului cornean, eroziunea corneei, cheratită, cheratită punctată.

<sup>d</sup> Include: boală interstițială pulmonară, pneumonită.

<sup>e</sup> Au fost raportate 5 reacții CTCAE grad 5 (letale).

<sup>f</sup> Include: ulcerăție bucală, stomatită.

<sup>g</sup> Include: acnee, dermatită, dermatită acneiformă, erupție post-medicamentoasă, eritem, foliculită, pustule, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată foliculară, erupție cutanată generalizată erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată cu pustule, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată veziculară, eroziune cutanată.

<sup>h</sup> Include: afecțiuni ale patului unghial, infecția patului unghial, inflamația patului unghial, decolorarea unghiei, afectare unghială, distrofia unghiilor, infecții ale unghiilor, pigmentarea unghiei, onicorexie, afectare toxică a unghiilor, onicalgie, onicoclazie, onicoliză, onicomedează, onicomalacie, paronichie.

<sup>i</sup> Include: uscăciunea pielii, eczemă, fisuri cutanate, xerodermie, xerosis.

<sup>j</sup> Include: prurit palpebral, prurit, prurit generalizat.

<sup>k</sup> Cinci din cei 1479 pacienți din studiile ADAURA, AURA și FLAURA au raportat eritem polimorf. De asemenea, au fost primite după punerea pe piață rapoartări de eritem polimorf, incluzând 7 rapoartări dintr-un studiu de supraveghere după punerea pe piață (N=3578).

<sup>l</sup> Frecvența estimată. Limita superioară a 95% Î pentru estimarea punctuală este 3/1142 (0,3%).

<sup>m</sup> A fost raportat un eveniment într-un studiu realizat după punerea pe piață, iar frecvența a provenit din studiile ADAURA, FLAURA și AURA și din studiul realizat după punerea pe piață (N = 5057).

<sup>n</sup> Reprezintă incidența cazurilor cu prelungirea QTcF >500 msec.

<sup>o</sup> Reprezintă incidența rezultatelor de laborator, nu a evenimentelor adverse raportate.

<sup>p</sup> Reprezintă scăderi mai mari sau egale cu 10 puncte procentuale și o scădere la mai puțin de 50%.

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Boală interstițială pulmonară (BIP)

În studiile ADAURA, FLAURA și AURA, incidența BIP a fost 11% la pacienții japonezi, 1,6% la cei de altă origine asiatică decât cea japoneză și 2,5% la cei de altă rasă decât asiatică. Timpul mediu până la debutul reacțiilor adverse de tip BIP sau asemănătoare BIP a fost 84 de zile (vezi pct. 4.4).

### Prelungirea intervalului QTc

Din cei 1479 pacienți din studiile ADAURA, FLAURA și AURA, care au primit TAGRISSO 80 mg, 0,8% (n=12) au fost identificați cu QTc mai mare de 500 msec și 3,1% (n=46) au prezentat o creștere a QTc față de momentul inițial mai mare de 60 msec. O analiză farmacocinetică/farmacodinamică a datelor cu TAGRISSO a anticipat o creștere dependentă de doză a prelungirii intervalului QTc. În studiile ADAURA, FLAURA și AURA nu au fost raportate aritmii asociate modificării QTc (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### Reacții adverse gastro-intestinale

În studiile ADAURA, FLAURA și AURA, diareea a fost raportată la 47% dintre pacienții din care 38% au fost evenimente de gradul 1, 7,9% de gradul 2 și 1,4% au fost de gradul 3; nu au fost raportate evenimente de gradul 4 sau 5. Scăderea dozei a fost necesară la 0,3% dintre pacienți și întreruperea dozei la 2%. Patru evenimente (0,3%) au condus la întreruperea tratamentului. În studiile ADAURA, FLAURA și AURA3, timpul median până la debutul evenimentului advers a fost de 22 de zile, 19 zile și, respectiv, 22 de zile, iar durata mediană a evenimentelor adverse de gradul 2 a fost de 11 zile, 19 zile și, respectiv, 6 zile.

### Reacții hematologice

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

### Vârstnici

În studiile ADAURA, FLAURA și AURA3 (N=1479), 43% dintre pacienți au avut vârsta de cel puțin 65 de ani și 12% au avut 75 de ani sau mai mult. Comparativ cu pacienții mai tineri (<65 de ani), mai mulți pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani au raportat reacții adverse care au determinat modificarea dozei din studiu (întreruperea tratamentului sau reducerea dozei) (16% versus 9%). Tipurile reacțiilor adverse raportate au fost similare indiferent de vârstă. Pacienții vârstnici au prezentat mai multe reacții adverse de grad 3 sau mai mare, comparativ cu pacienții mai tineri (13% versus 8%). Nu au fost observate diferențe generale de eficacitate între acești pacienți și cei mai tineri. Analiza rezultatelor din studiile AURA de fază 2 a arătat un profil similar de eficacitate și siguranță.

### Greutate corporală scăzută

Pacienții cu greutate corporală scăzută (<50 kg) au raportat evenimente adverse de grad  $\geq 3$  cu o frecvență mai mare (46% versus 31%) și prelungirea intervalului QTc (12% versus 5%) față de pacienții cu greutate corporală mai mare ( $\geq 50$  kg).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Efecte farmacodinamice

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

#### Electrofiziologie cardiacă

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

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

Măsura majoră a obiectivului de eficacitate a fost supraviețuirea fără apariția bolii (DFS, *disease-free survival*) evaluată de investigatori la pacienții în stadiul II-IIIa. DFS evaluată de investigatori la pacienții în stadiul IB-IIIa (populația generală) a fost o măsură a obiectivului suplimentar de eficacitate. Alte măsuri ale obiectivelor suplimentare de eficacitate au fost rata DFS, supraviețuirea globală (SG), rata SG și timpul până la deteriorarea calității vieții asociate stării de sănătate (HRQL) SF-36.

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

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

ADAURA a demonstrat reducerea semnificativă statistic a riscului de recidivă tumorală sau deces la pacienții tratați cu TAGRISSO comparativ cu placebo, în stadiul II-IIIa. Rezultate similare au fost observate pentru populația de pacienți în stadiul IB-IIIa. Datele pentru supraviețuirea globală (SG) nu erau mature la momentul analizei pentru DFS. Rezultatele de eficacitate din ADAURA, conform evaluării investigatorilor, sunt sumarizate în Tabelul 3.

**Tabelul 3. Rezultatele de eficacitate din ADAURA conform evaluării investigatorilor**

Parametrul de eficacitate	Populația de pacienți în stadiul II-III A		Populația de pacienți în stadiul IB-III A	
	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
<b>Supraviețuirea fără apariția bolii (DFS)</b>				
Număr de evenimente (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Recidivă tumorală (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Deces (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Mediana, luni (95% ÎI)	NC (38,8, NC)	19,6 (16,6, 24,5)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0, 35,0)
RR (99,06% ÎI); valoarea P	0,17 (0,11, 0,26); <0,0001 <sup>a</sup>		0,20 (0,14, 0,30); <0,0001 <sup>b</sup>	
Rata DFS la 12 luni (%) (95% ÎI)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
Rata DFS la 24 de luni (%) (95% ÎI)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
Rata DFS la 36 de luni (%) (95% ÎI) <sup>c, d</sup>	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

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

Rezultatele DFS se bazează pe evaluarea investigatorilor

O valoare RR <1 este în favoarea TAGRISSO

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

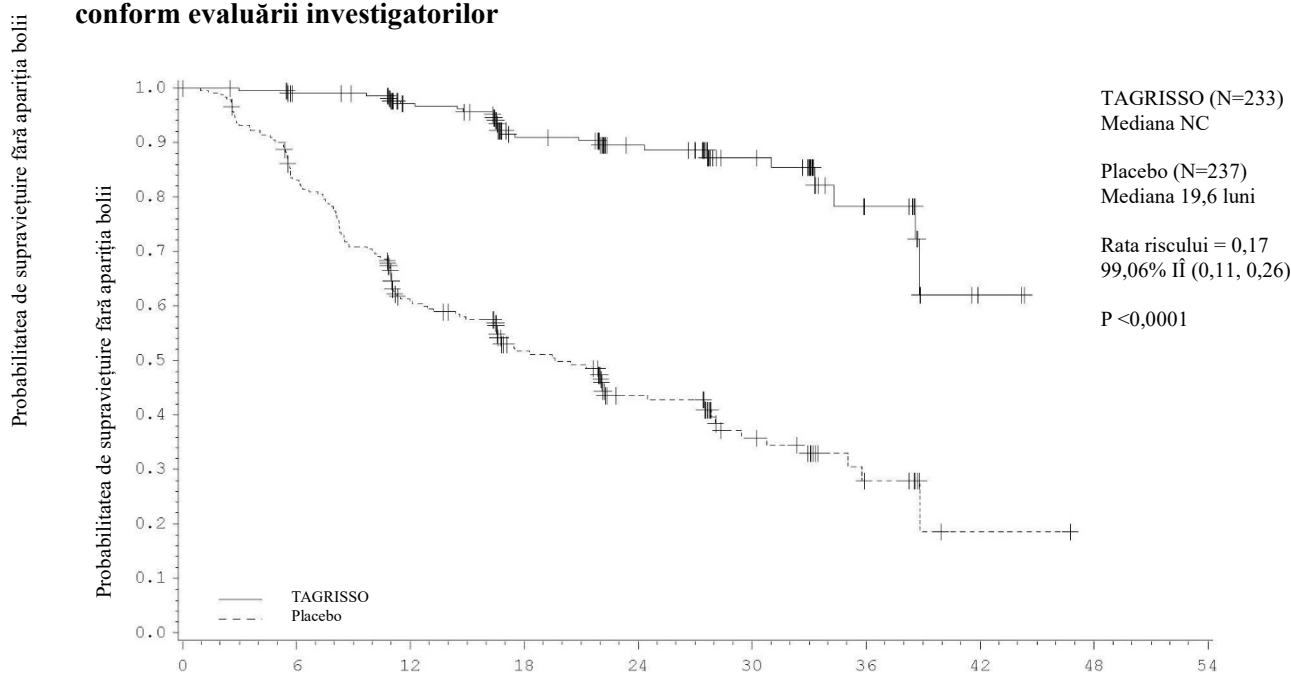
<sup>a</sup> O valoare p < 0,0094 ajustată pentru o analiză intermediară (maturitate 33%) a fost necesară pentru a obține o semnificație statistică.

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

<sup>c</sup> Numărul pacienților la risc la 36 de luni a fost 18 în grupul cu osimertinib și 9 în grupul cu placebo (pacienți în stadiul II-III A).

<sup>d</sup> Numărul pacienților la risc la 36 de luni a fost 27 în grupul cu osimertinib și 20 în grupul cu placebo (pacienți în stadiul IB-III A).

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



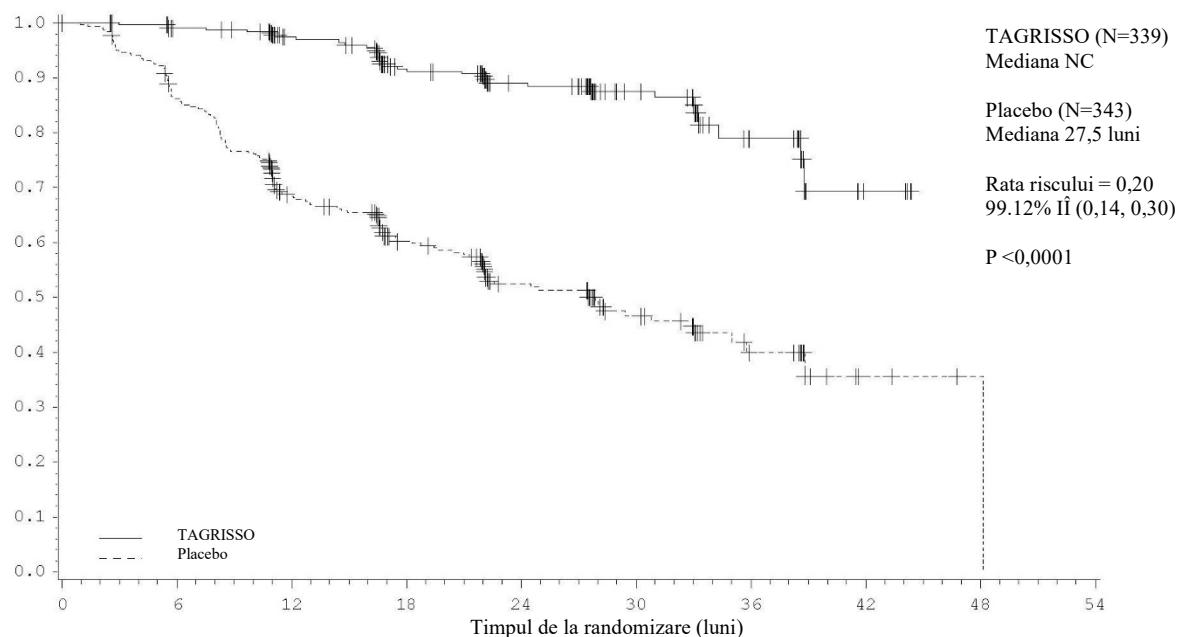
	Timpul de la randomizare (luni)									
Număr la risc	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
TAGRISSO	233	219	189	137	97	52	18	2	0	0
Placebo	237	190	127	82	51	27	9	1	0	0

+ date cenzurate.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

NC = Nu a putut fi calculat.

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



	Timpul de la randomizare (luni)									
Număr la risc	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
TAGRISSO	339	313	272	208	138	74	27	5	0	0
Placebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1	0



+ date cenzurate.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

NC = Nu a putut fi calculat.

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

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

#### *Rezultatele raportate de pacienți*

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

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

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

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

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

TAGRISSO a demonstrat îmbunătățirea semnificativă clinic și statistic a SFP comparativ cu grupul cu TKI EGFR (mediană 18,9 luni și, respectiv, 10,2 luni, RR=0,46, 95% ÎI: 0,37, 0,57;  $P < 0,0001$ ).

Rezultatele de eficacitate din studiul FLAURA în funcție de evaluarea investigatorilor sunt sumarizate în Tabelul 4, iar graficul Kaplan-Meier pentru SFP este prezentat în Figura 3. Analiza finală privind supraviețuirea generală (SG, maturitate 58%), a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic cu o RR de 0,799 (95,05% ÎI: 0,641, 0,997) și o creștere semnificativă din punct de vedere clinic a supraviețuirii generale mediane la pacienții randomizați cu TAGRISSO față de comparatorul TKI EGFR (Tabelul 4 și Figura 4). O pondere mai mare de pacienți tratați cu TAGRISSO au supraviețuit la 12, 18, 24 și 36 luni (89%, 81%, 74% și, respectiv, 54%) comparativ cu pacienții tratați cu TKI EGFR (83%, 71%, 59% și, respectiv, 44%). Analiza datelor după progresia bolii și a măsurilor de evaluare a demonstrat că beneficiul privind SFP a fost păstrat prin liniile ulterioare de tratament.

**Tabelul 4. Rezultatele de eficacitate din studiul FLAURA la evaluarea investigatorilor**

Parametrul de eficacitate	TAGRISSO (N=279)	Comparator TKI EGFR (gefitinib sau erlotinib) (N=277)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Număr de evenimente (maturitate 62%)	136 (49)	206 (74)
Mediană, luni (95% ÎI)	18,9 (15,2, 21,4)	10,2 (9,6, 11,1)
RR (95% ÎI); valoare p	0,46 (0,37, 0,57); P<0,0001	
<b>Supraviețuirea globală</b>		
Număr de decese, (maturitate 58%)	155 (56)	166 (60)
SG mediană în luni (95% ÎI)	38,6 (34,5, 41,8)	31,8 (26,6, 36,0)
RR (95,05% ÎI); valoare p	0,799 (0,641, 0,997); P=0,0462 <sup>†</sup>	
<b>Rata răspunsului obiectiv<sup>*1</sup></b>		
Număr de răspunsuri (n), rata răspunsului (95% ÎI)	223 80% (75, 85)	210 76% (70, 81)
Raportul cotelor (95% ÎI); valoare p	1,3 (0,9, 1,9); P=0,2421	
<b>Durata răspunsului (DoR)<sup>*</sup></b>		
Mediană, luni (95% ÎI)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)

<b>A doua perioadă de SFP după inițierea terapiei ulterioare (SFP2)</b>		
Număr de pacienți cu a doua progresie (%)	73 (26)	106 (38)
SFP2 mediană, luni (95% ÎÎ)	NC (23,7, NC)	20,0 (18,0, NC)
RR (95% ÎÎ); valoare p	0,58 (0,44, 0,78); P=0,0004	
<b>Timpul de la randomizare până la prima terapie ulterioară sau până la deces (TFST)</b>		
Număr de pacienți care au avut prima terapie ulterioară sau au decedat (%)	115 (41)	175 (63)
TFST median, luni (95% ÎÎ)	23,5 (22,0, NC)	13,8 (12,3, 15,7)
RR (95% ÎÎ); valoare p	0,51 (0,40, 0,64); P<0,0001	
<b>Timpul de la randomizare până la a doua terapie ulterioară sau până la deces (TSST)</b>		
Număr de pacienți care au avut a doua terapie ulterioară sau au decedat (%)	75 (27)	110 (40)
TSST median, luni (95% ÎÎ)	NC (NC, NC)	25,9 (20,0, NC)
RR (95% ÎÎ); valoare p	0,60 (0,45, 0,80); P=0,0005	

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

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

\*Pe baza răspunsului neconfirmat

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

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

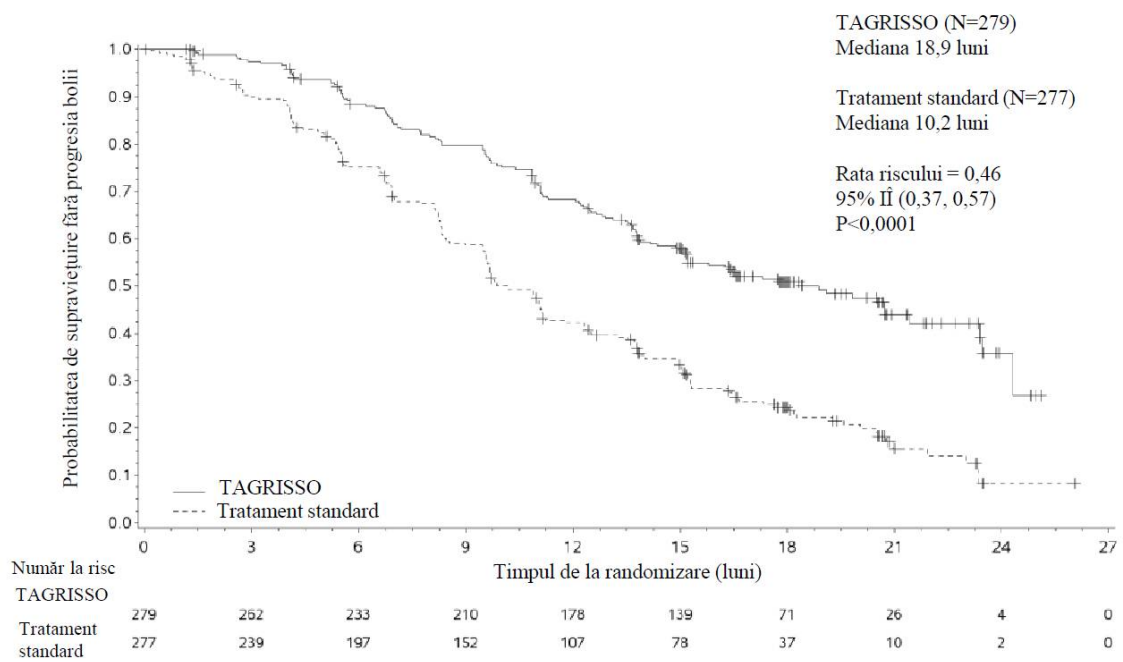
Rezultatele SFP, RRO, DoR, SFP2, TFST și TSST sunt din data limită de colectare 12 Iunie 2017. Rezultatele SG sunt din data limită de colectare 25 Iunie 2019.

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

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

<sup>1</sup> Rezultatele RRO în urma revizuirii unui comitet central independent, care nu cunoștea alocarea tratamentului au fost similare cu cele raportate prin evaluarea investigatorilor; RRO în funcție de evaluarea comitetului central independent a fost 78% (95% ÎÎ: 73, 83) pentru TAGRISSO și 70% (95% ÎÎ: 65, 76) pentru comparatorul TKI EGFR.

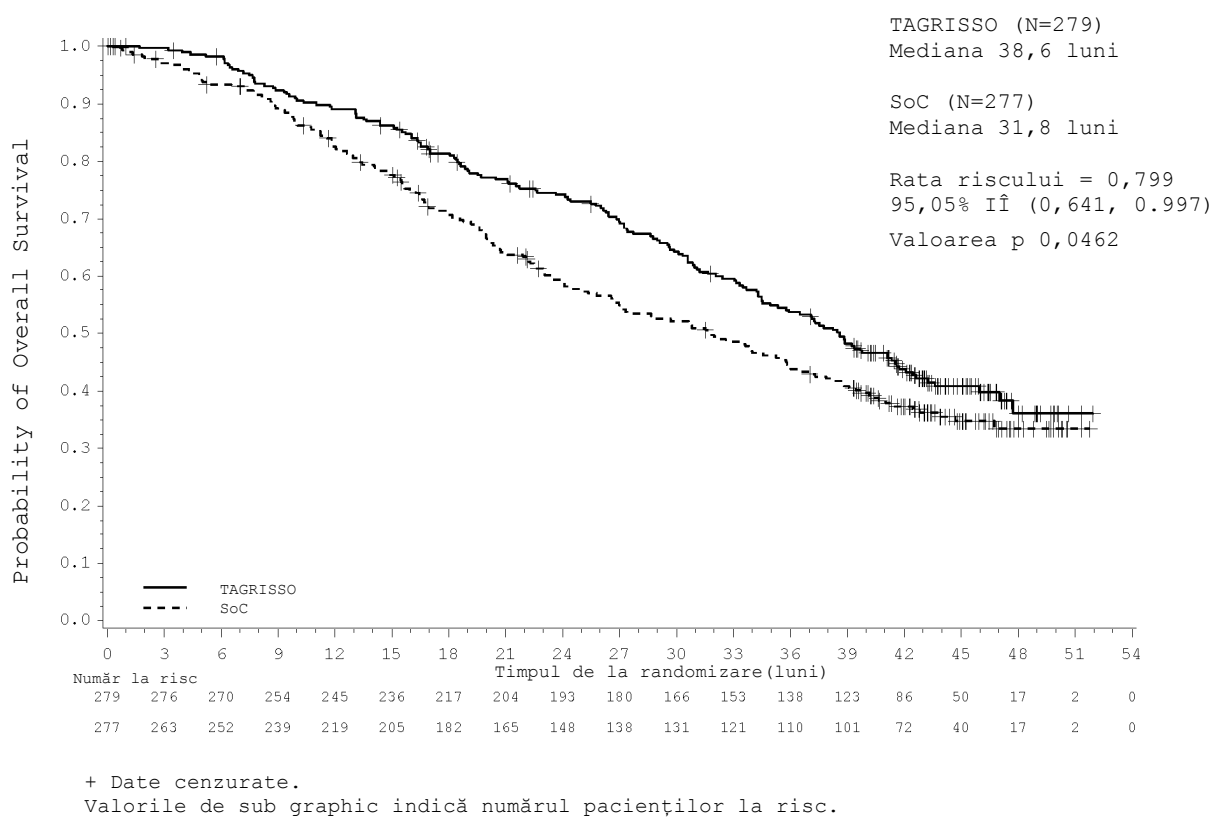
**Figura 3. Grafic Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresia bolii, conform evaluării investigatorilor din studiul FLAURA**



+ Date cenzurate.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

**Figura 4. Grafic Kaplan-Meier de supraviețuire generală în FLAURA**



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

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

Pacienții cu metastaze la nivelul SNC, care nu au necesitat tratament cu corticosteroizi și aveau status neurologic stabil cel puțin două săptămâni după finalizarea terapiei finale au fost eligibili pentru randomizare în studiul FLAURA. Din 556 de pacienți, pentru 200 au fost disponibile rezultate imagistice cerebrale la momentul inițial. Evaluarea acestor rezultate imagistice din partea comitetului central independent care nu cunoștea alocarea tratamentului a determinat formarea unui subgrup cu 128/556 (23%) pacienți cu metastaze la nivelul SNC și aceste date sunt prezentate în Tabelul 5. În studiul FLAURA, rezultatele de eficacitate la nivelul SNC în funcție de criteriile RECIST v1.1 au demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP SNC (RR=0,48, 95% IÎ 0,26, 0,86; P=0,014).

**Tabelul 5. Eficacitatea SNC în funcție de evaluarea comitetului independent la pacienții cu metastaze cerebrale identificate imagistic la momentul inițial în studiul FLAURA**

Parametrul de eficacitate	TAGRISSO N=61	Comparatorul TKI EGFR (gefitinib sau erlotinib) N=67
<b>Supraviețuirea fără progresie la nivelul SNC<sup>1</sup></b>		
Număr de evenimente (%)	18 (30)	30 (45)
Mediană, luni (95% Î)	NC (16,5, NC)	13,9 (8,3, NC)
RR (95% Î); valoare p	0,48 (0,26, 0,86); P=0,014 <sup>†</sup>	
Supraviețuirea fără progresia SNC și supraviețuirea la 6 luni (%) (95% Î)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Supraviețuirea fără progresia SNC și supraviețuirea la 12 luni (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

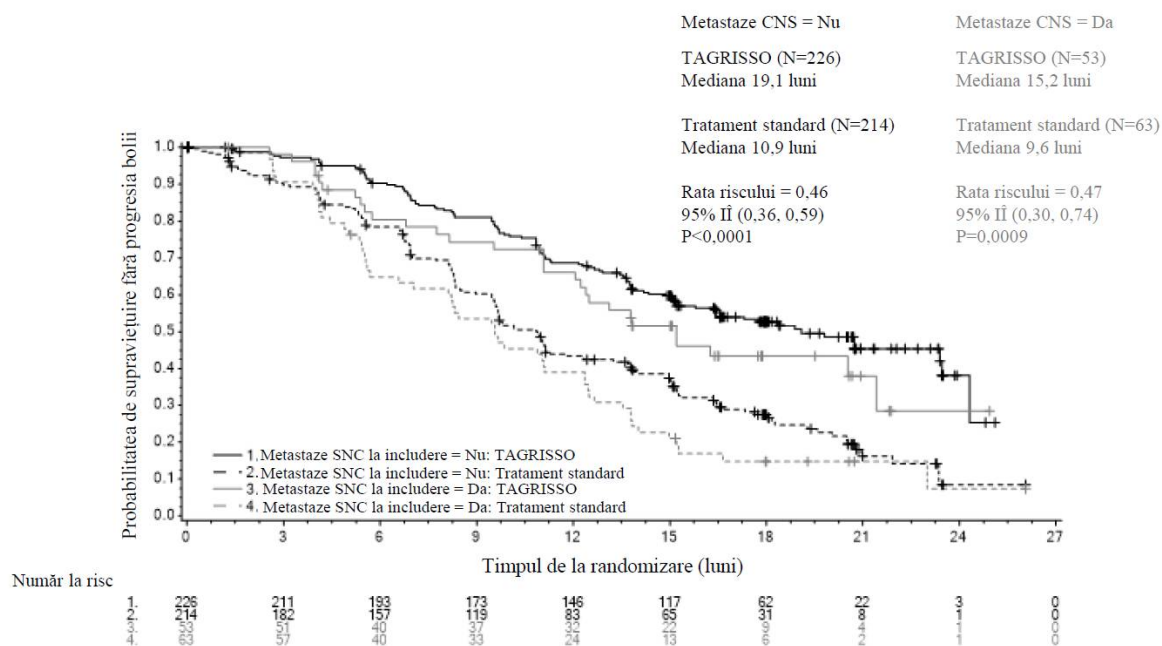
RR=Rata riscului; Î=Interval de încredere, NC=Nu a putut fi calculat

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

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

În studiul FLAURA, pentru analiza SFP a fost format un subgrup pre-specificat în funcție de statusul metastazelor SNC (identificate în funcție de localizarea leziunilor SNC la momentul inițial, istoric medical și/sau intervenție chirurgicală anterior și/sau radioterapie anterior pentru metastaze SNC) la includerea în studiu, iar rezultatele sunt prezentate în Figura 5. Indiferent de statusul leziunilor SNC la includerea în studiu, pacienții din grupul cu TAGRISSO au prezentat un beneficiu de eficacitate față de cei din grupul cu comparator TKI EGFR și au fost mai puțini pacienți cu leziuni noi SNC în grupul cu TAGRISSO comparativ cu grupul cu TKI EGFR (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] comparativ cu TKI EGFR, 34/277 [12,3%]). Într-un subset de pacienți fără leziuni SNC la momentul inițial, a apărut un număr mai mic de leziuni SNC noi în grupul cu TAGRISSO comparativ cu grupul cu TKI EGFR (7/226 [3,1%] vs. 15/214 [7,0%]).

**Figura 5. SFP globală în funcție de evaluarea investigatorilor și statusul metastazelor la intrarea în studiu, grafic Kaplan-Meier (set complet de analiză) în FLAURA**



+ Date cenzurate.

Valorile de sub grafic indică numărul pacienților la risc.

### Rezultate raportate de pacienți

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

### Analiza simptomelor principale din cancerul pulmonar

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

### Analiza privind îmbunătățirea HRQL și funcției fizice

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

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

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu TAGRISSO la pacienții cu NSCLC în stadiu local avansat sau metastatic, cu mutație pozitivă T790M, cu progresia bolii în timpul sau după terapia cu EGFR-TKI, au fost demonstrate într-un studiu clinic randomizat, deschis, controlat activ, de fază 3 (AURA3). Era obligatoriu ca toți pacienții incluși să aibă NSCLC cu mutație pozitivă EGFR T790M identificată înainte de randomizare prin testul de mutație cobas EGFR efectuat într-un laborator central. De asemenea, statusul mutației T790M a fost evaluat cu ajutorul ADNtc extras dintr-o probă de plasmă prelevată în perioada de screening. Obiectivul primar de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator. Alte măsuri suplimentare de eficacitate au inclus RRO, DoR și supraviețuirea globală (SG) evaluate de investigator.

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

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

AURA3 a demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP la pacienții tratați cu TAGRISSO comparativ cu chimioterapie. Rezultatele de eficacitate din AURA3 în funcție de evaluarea investigatorilor sunt prezentate pe scurt în Tabelul 6, iar graficul Kaplan-Meier pentru SFP este prezentat în Figura 6. Nu s-a observat o diferență semnificativă statistic între brațele de tratament la analiza finală a SG.

**Tabelul 6. Rezultatele de eficacitate din AURA3 în funcție de evaluarea investigatorilor**

Parametrul de eficacitate	TAGRISSO (N=279)	Chimioterapie (pemetrexed/ cisplatină sau pemetrexed/ carboplatină) (N=140)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Număr evenimente (% maturitate a datelor)	140 (50)	110 (79)
Mediana, luni (95% Î)	10,1 (8,3; 12)	4,4 (4,2; 5,6)
RR (95% Î); valoare p	0,30 (0,23; 0,41); p <0,001	
<b>Supraviețuirea globală (SG)<sup>1</sup></b>		



Număr decese (% maturitate a datelor)	188 (67,4)	93 (66,4)
Mediana, luni (95% ÎÎ)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
RR (95,56% ÎÎ); valoare p	0,87 (0,67; 1,13); p = 0,277	
<b>Rata răspunsului obiectiv<sup>2</sup></b>		
Număr de răspunsuri, rata de răspuns (95% ÎÎ)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Raportul șanselor (95 ÎÎ); valoare p	5,4 (3,5; 8,5); p <0,001	
<b>Durata răspunsului (DoR)<sup>2</sup></b>		
Mediana, luni (95% ÎÎ)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

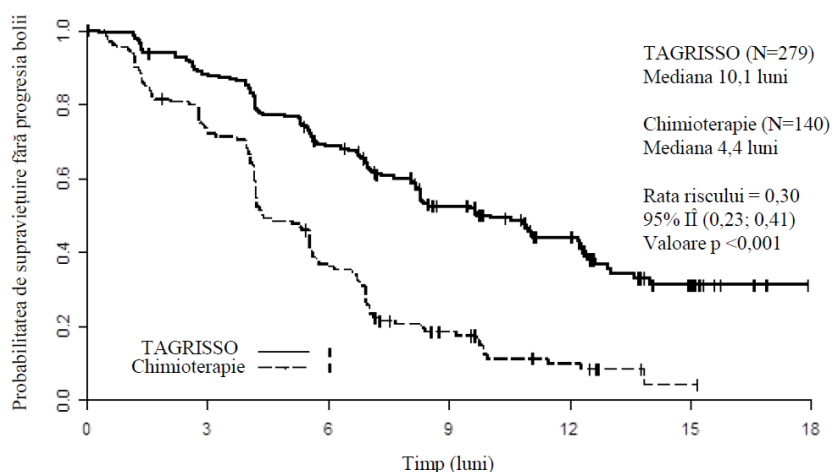
RR = rata riscului; ÎÎ = interval de încredere; NC = nu a putut fi calculat; SG = Supraviețuirea globală

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

<sup>1</sup>Analiza finală a datelor privind SG a fost realizată la 67% maturitate a datelor. ÎÎ pentru RR a fost ajustat pentru analizele intermediare anterioare. Analiza SG nu a fost ajustată în funcție de factorii potențiali de confuzie asociați tratamentului încrucișat (99 [71%] dintre pacienții din grupul cu chimioterapie au primit ulterior tratament cu osimertinib).

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

**Figura 6. Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii conform evaluării investigatorilor din studiul AURA3**



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

Liniile de pe curbele graficului reprezintă observațiile cenzurate

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

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

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

În studiu au putut fi randomizați pacienți cu metastaze cerebrale stabile, asimptomatici, care nu necesitau corticoterapie pe o perioadă de cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea medicației de studiu. Rezultatele evaluării BICR asupra eficacității la nivel SNC pe baza criteriilor RECIST v1.1 într-un subgrup de 116/419 (28%) pacienți identificați cu metastaze SNC la examenul imagistic inițial sunt sumarizate în Tabelul 7.

**Tabelul 7. Eficacitatea la nivel SNC conform evaluării BICR, la pacienții cu metastaze la nivel SNC identificate la examenul imagistic cerebral inițial în studiul AURA3**

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

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

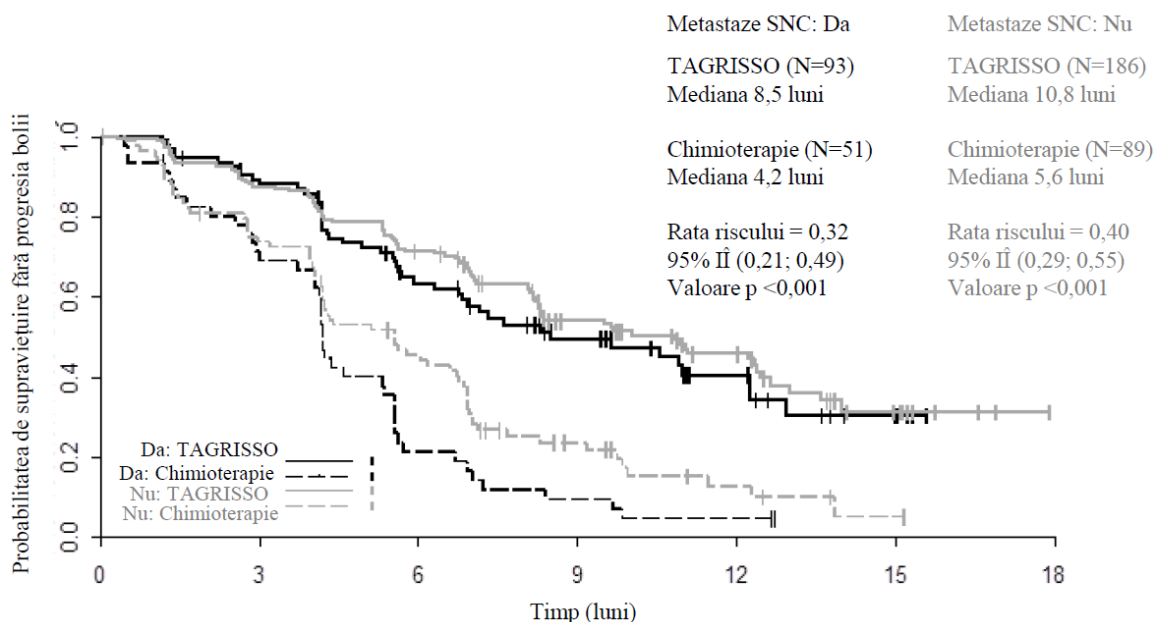
<sup>2</sup>Numai pe baza datelor de la pacienții cu răspuns; DoR definit ca timpul de la data primului răspuns documentat (răspuns complet sau răspuns parțial) până la progresia bolii sau deces; DCR definit ca procentul pacienților cu răspuns (răspuns complet sau răspuns parțial) sau boală stabilă 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

<sup>3</sup>Supraviețuirea fără progresia bolii la nivel SNC determinate conform criteriilor RECIST v1.1 de evaluarea BICR în setul complet pentru analiză (leziuni măsurabile inițial conform BICR) n=75 pentru TAGRISSO și n=41 pentru chimioterapie

RR <1 este în favoarea TAGRISSO

A fost realizată o analiză prespecificată a SFP pentru un subgrup de pacienți, pe baza statusului metastazelor de la nivel SNC la momentul începerii studiului AURA3 și este prezentată în Figura 7.

**Figura 7. SFP globală pe baza evaluării investigatorilor și a statusului metastazelor de la nivel SNC la momentul începerii studiului, grafic de tip Kaplan-Meier (setul complet de analiză) din studiul AURA3**



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

#### Rezultate raportate de pacienți

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

#### Analiza simptomelor principale din cancerul pulmonar

TAGRISSO a ameliorat simptomele asociate cancerului pulmonar raportate de pacienți, comparativ cu chimioterapia, prin demonstrarea unei diferențe semnificative statistic în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial versus chimioterapie în perioada globală de timp, de la randomizare până la 6 luni, pentru 5 simptome principale prespecificate raportate de pacienți (pierderea apetitului alimentar, tuse, durere toracică, dispnee, fatigabilitate), așa cum se prezintă în Tabelul 8.

**Tabelul 8. Model mixt cu măsurători repetate – simptomele principale ale cancerului pulmonar – modificarea medie față de momentul inițial cu TAGRISSO comparativ cu chimioterapie**

	Pierderea apetitului alimentar		Tuse		Durere toracică		Dispnee		Fatigabilitate	
	TAGRISSO	Chimioterapie	TAGRISSO	Chimioterapie	TAGRISSO	Chimioterapie	TAGRISSO	Chimioterapie	TAGRISSO	Chimioterapie
<b>Brațe</b>	TAGRISSO (279)	Chimioterapie (140)	TAGRISSO (279)	Chimioterapie (140)	TAGRISSO (279)	Chimioterapie (140)	TAGRISSO (279)	Chimioterapie (140)	TAGRISSO (279)	Chimioterapie (140)
<b>N</b>	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97

<b>Medie ajustată</b>	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
<b>Diferența estimată (95% Î)</b>	-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)	
<b>Valoare p</b>	p<0,001		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

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

### Analiza îmbunătățirii HRQOL și a funcționării fizice

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Copii și adolescenți

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

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

#### Absorbție

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

#### Distribuție

Volumul mediu de distribuție estimat în starea de echilibru ( $V_{ss}/F$ ) pentru osimertinib este 918 litri, indicând o distribuție tisulară extensivă. Legarea de proteinele plasmatice a osimertinib, *in vitro* este de 94,7% (5,3% liber). De asemenea, osimertinib a demonstrat că se leagă covalent de proteinele plasmatice la șobolan și om, de albumina serică la om și de hepatocite la șobolan și om.

#### Metabolizare

Studiile *in vitro* au arătat că osimertinib este metabolizat predominant prin CYP3A4 și CYP3A5.

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

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

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

### Eliminare

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

### Interacțiuni cu proteinele de transport

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

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

### Grupe speciale de pacienți

În analizele farmacocinetice pe baza datelor populaționale (n=1367), nu au fost identificate legături semnificative clinice între expunerea prezisă în starea de echilibru ( $ASC_{ss}$ ) și vârsta pacientului (interval: 25-91 de ani), sex (65% femei), rasă (inclusiv caucazieni, asiatici, japonezi, chinezi și pacienți de altă rasă decât asiatici și caucazieni), linia de tratament și statusul de fumător (n=34 actuali fumători, n=419 foști fumători). Analiza farmacocinetică (FC) populațională a arătat că greutatea corporală a reprezentat o covariată semnificativă, cu o modificare mai mică de 20% a valorilor  $ASC_{ss}$  anticipate pentru un interval larg de greutate corporală, de la 88 kg la, respectiv, 43 kg (cuantile 95% - 5%) atunci când sunt comparate cu  $ASC_{ss}$  pentru o greutate corporală mediană de 61 kg. Luând în considerare greutățile corporale extreme, de la <43 kg la >88 kg, rata metabolitului AZ5104 a variat de la 11,8% la 9,6%, iar AZ7550 de la 12,8% la 8,1%. Pe baza analizei populaționale FC, albumina serică a fost identificată ca o covariată semnificativă, cu modificări <30% ale valorilor  $ASC_{ss}$  pentru osimertinib anticipate pentru valori ale albuminei în intervalul 29-46 g/l (cuantile 95% - 5%) atunci

când se realizează o comparație cu ASC<sub>ss</sub> pentru o valoare mediană inițială a albuminei de 39 g/l. Aceste modificări ale expunerii din cauza diferențelor în greutatea corporală sau valorilor inițiale ale albuminei nu sunt considerate relevante clinic.

### Insuficiență hepatică

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

### Insuficiență renală

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

### Pacienți cu metastaze cerebrale

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Principalele rezultate observate în studiile de toxicitate repetată la șobolani și câine au inclus modificări atroifice, inflamatorii și/sau degenerative ale țesutului epitelial corneean (însoțite, la examinarea oftalmologică la câini de opacitatea și transluciditatea corneei), tractului gastro-intestinal (inclusiv limba), la nivel cutanat și al tractului reproductiv la animale masculine și femele cu modificări secundare la nivelul splinei. Aceste rezultate au apărut la concentrații plasmatice mai mici decât cele

observate la pacienți care au primit doza terapeutică de 80 mg. Efectele apărute după 1 lună de administrare au fost reversibile în cea mai mare parte într-o lună de la oprirea administrării medicamentului, cu excepția unor vindecări parțiale ale modificărilor corneei.

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

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

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

Osimertinib nu a determinat afectare genetică în evaluările *in vitro* și *in vivo*. Osimertinib a arătat că nu există potențial carcinogenic la administrare orală timp de 26 de săptămâni la șoarecii transgenici Tg rasH2.

O incidență crescută a leziunilor vasculare proliferative (hiperplazie angiomatoasă și hemangiom) în ganglionul limfatic mezenteric a fost observată în studiul de carcinogenitate de 104 săptămâni la șobolan, la expuneri de 0,2 ori mai mari decât ASC la doza clinică recomandată de 80 mg o dată pe zi și este puțin probabil să fie relevantă la om.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

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

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

Într-un studiu de modificare a dezvoltării embrionare la șobolani, osimertinib a determinat letalitate embrionară atunci când a fost administrat la femele gestante de șobolan înainte de implantarea embrionului. Aceste efecte au fost observate la o doză tolerată de 20 mg/kg, iar expunerea a fost echivalentă cu expunerea la om pentru doza recomandată de 80 mg/zi (pe baza ASC totală). Expunerea la doze de 20 mg/kg și mai mari în timpul organogenezei a determinat reducerea greutateii fetale, dar fără apariția de reacții adverse asupra morfologiei fetale externe și viscerale. Atunci când osimertinib a fost administrat la femele gestante de șobolan, pe toată perioada gestației și în prima parte a perioadei de alăptare, a putut fi demonstrată expunerea la osimertinib și la metabolizii săi la puii sugari, precum și reducerea supraviețuirii și a dezvoltării puilor (la doze de 20 mg/kg și mai mari).



## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

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

#### Film

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

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

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

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

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

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 2 februarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 martie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

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

## A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
SUEDIA

## B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

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

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): pentru a evalua în continuare eficacitatea Tagrisso în monoterapie, ca tratament adjuvant după rezecție tumorală completă la	Q2 2024

pacienții adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) în stadiul IB-IIIa, ale căror tumori prezintă deleții ale exonului 19 sau mutație de substituție a exonului 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR), DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale studiului ADAURA.	
---	--

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TAGRISO 40 mg comprimate filmate  
osimertinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tagrisso 40 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TAGRISSO 80 mg comprimate filmate  
osimertinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tagrisso 80 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER (PERFORAT)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TAGRISSO 40 mg comprimate  
osimertinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

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

**BLISTER (PERFORAT)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TAGRISSO 80 mg comprimate  
osimertinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**TAGRISSO 40 mg comprimate filmate**

**TAGRISSO 80 mg comprimate filmate**

osimertinib

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

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

### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

#### **1. Ce este TAGRISSO și pentru ce se utilizează**

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

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

#### **Cum acționează TAGRISSO**

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

- Dacă vi se administrează TAGRISSO după îndepărtarea completă a tumorii dumneavoastră (cancerului), înseamnă că tumora avea defecte ale genei EGFR, „deleții ale exonului 19” sau „mutație de substituție a exonului 21”.

- Dacă TAGRISSO este primul medicament de tip inhibitor de protein-kinază pe care îl primiți, înseamnă că tumora are defecte ale genei EGFR de exemplu „deleții ale exonului 19” sau „mutație de substituție a exonului 21”.
- Dacă tumora a progresat în timpul tratamentului cu alte medicamente inhibitori de protein-kinază, înseamnă că tumora are un defect al genei, denumit „T790M”. Din cauza acestui defect, este posibil ca celelalte medicamente inhibitori de protein-kinază să nu mai acționeze.

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

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați TAGRISSO

### Nu luați TAGRISSO dacă:

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

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

### Atenționări și precauții

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

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

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

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

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

### Copii și adolescenți

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

### TAGRISSO împreună cu alte medicamente

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



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

Următoarele medicamente ar putea reduce acțiunea TAGRISSO:

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

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

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

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

**Sarcina – informații pentru femei**

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Spuneți medicului imediat dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți continua să luați TAGRISSO.
- Nu trebuie să fiți gravidă cât luați acest tratament. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție. Vedeți ‘Contracepția – informații pentru femei și bărbați’ de mai jos.
- Dacă ați planificat să rămâneți gravidă după administrarea ultimei doze din acest tratament, cereți sfatul medicului dumneavoastră. Aceasta deoarece o parte din medicament ar putea rămâne în organismul dumneavoastră (vezi recomandări cu privire la contracepție mai jos).

**Sarcina – informații pentru bărbați**

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

**Contracepția - informații pentru femei și bărbați**

Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

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

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

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

### **Alăptarea**

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

### **Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

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

### **TAGRISSO conține sodiu**

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

## **3. Cum să luați TAGRISSO**

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

### **Cât de mult să luați**

- Doza recomandată este un comprimat de 80 mg în fiecare zi.
- Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate să vă reducă doza la un comprimat de 40 mg în fiecare zi.

### **Cum să luați**

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

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

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

### **Dacă luați mai mult TAGRISSO decât trebuie**

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

### **Dacă uitați să luați TAGRISSO**

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

### **Dacă încetați să luați TAGRISSO**

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

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

#### 4. Reacții adverse posibile

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

##### Reacții adverse grave

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

- Dificultate la respirație, brusc apărută, însoțită de tuse sau febră – acesta ar putea fi un semn al inflamației de la nivelul plămânilor (o afecțiune denumită „boală interstițială pulmonară”). Cele mai multe cazuri pot fi tratate, dar unele cazuri au fost letale. Medicul dumneavoastră ar putea să dorească să oprească TAGRISSO dacă aveți această reacție adversă. Această reacție adversă este frecventă: poate afecta până la 1 persoană din 10.
- Sindromul Stevens-Johnson, care se poate manifesta prin apariția pe suprafața trunchiului a unor macule sau zone circulare roșiatice cu centru mai închis (imagine în formă de țintă), de obicei cu veziculă centrală, descumarea pielii, ulceratii la nivelul gurii, faringelui, nasului, organelor genitale sau ochilor, manifestări care pot fi precedate de simptome asemănătoare gripei. Această reacție adversă este rară: poate afecta până la 1 persoană din 1000.
- Modificări ale activității electrice a inimii (prelungirea QTc), cum sunt bătăi rapide sau neregulate ale inimii, amețeli, senzație de leșin, disconfort toracic, dificultăți la respirație sau leșin. Această reacție adversă este mai puțin frecventă: poate afecta până la 1 persoană din 100.
- Dacă vă lăcrimează ochii, aveți sensibilitate la lumină, durere oculară, înroșirea ochilor sau tulburări de vedere. Această reacție adversă este mai puțin frecventă: poate afecta până la 1 persoană din 100.
- O tulburare a sângelui numită anemie aplastică, când măduva osoasă încetează să producă noi celule sanguine – semnele care sugerează această tulburare sanguină pot include febră persistentă, vânătăi sau sângerări care apar mai ușor, oboseală crescută și scăderea capacității dumneavoastră de a lupta împotriva infecției. Această reacție adversă este rară: poate afecta până la 1 din 1000 de persoane.
- O afecțiune în care inima nu pompează suficient sânge în afara inimii într-o singură bătaie, așa cum ar trebui, ceea ce poate duce la dificultăți de respirație, oboseală și umflarea gleznelor (sugestive pentru insuficiență cardiacă sau scăderea fracției de ejeecție a ventriculului stâng).

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

##### Alte reacții adverse

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

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

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Sângerare nazală (epistaxis)
- Subțierea părului (alopecie)
- Blânde (urticarie) – pete pruriginoase, în relief, oriunde pe piele, care pot fi roz sau roșii, de formă rotundă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați această reacție adversă.
- Sindromul mână-picior – poate include înroșirea, umflarea, senzația de furnicături sau arsură cu apariția de crăpături ale pielii palmelor și/sau tălpilor picioarelor.
- Creșterea valorii unei substanțe denumită creatinină în sânge (produsă de organismul dumneavoastră și eliminată prin rinichi).
- Rezultate anormale ale testelor de sânge legate de creatin-fosfokinaza din sânge (o enzimă care este eliberată în sânge atunci când mușchiul este deteriorat).

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

- Leziuni în formă de țintă, care reprezintă reacții la nivelul pielii care apar ca niște inele (sugestive pentru eritem multiform).
- Inflamația vaselor de sânge din piele. Aceasta poate da aspectul unor vânătăi sau a unor erupții pe piele care nu dispar la presiune.

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Inflamație la nivelul mușchilor, care poate duce la durere sau slăbiciune musculară

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează TAGRISSO**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de desigilare. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține TAGRISSO**

- Substanța activă este osimertinib (sub formă de mesilat). Fiecare comprimat de 40 mg conține osimertinib 40 mg. Fiecare comprimat de 80 mg conține osimertinib 80 mg.
- Celelalte componente sunt manitol, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză cu grad de substituție redus, fumarat stearil de sodiu, alcool polivinilic, dioxid de titan, macrogol 3350, talc, oxid galben de fer, oxid roșu de fer, oxid negru de fer (vezi pct. 2 “TAGRISSO conține sodiu”).

### **Cum arată TAGRISSO și conținutul ambalajului**

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

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

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

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

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

#### **Fabricantul**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 80 90 34100

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

#### **Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)

DAC

Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

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