

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAGRISSO 40 mg tabletki powlekane

TAGRISSO 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TAGRISSO 40 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 40 mg ozymertynibu (w postaci mezylanu).

TAGRISSO 80 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 80 mg ozymertynibu (w postaci mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

TAGRISSO 40 mg tabletki

Beżowe, o średnicy 9 mm, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „40” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.

TAGRISSO tabletki 80 mg

Beżowe, o wymiarach 7,25 x 14,5 mm, owalne, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „80” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TAGRISSO jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym TAGRISSO powinno zostać wdrożone przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego TAGRISSO w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiałego NDRP, konieczne jest wykazanie obecności mutacji T790M w genie kodującym receptor dla EGF (EGFR). Status mutacji T790M w EGFR powinien zostać ustalony przez laboratorium kliniczne przy użyciu walidowanej metody testowej (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 80 mg ozymertynibu przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego TAGRISSO należy przyjąć tę dawkę, z wyjątkiem sytuacji, gdy planowy czas przyjęcia kolejnej dawki przypada w okresie do 12 godzin od czasu zauważenia opuszczenia dawki.

Produkt leczniczy TAGRISSO może być przyjmowany bez związku z przyjmowaniem posiłków, codziennie o tej samej porze.

Dostosowanie dawki

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być wymagane przerwanie przyjmowania leku i (lub) redukcja dawki leku.

W przypadku konieczności redukcji dawki, dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę.

Wytyczne dotyczące redukcji dawki w związku z działaniami niepożądanymi przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Informacje dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego TAGRISSO w związku z działaniami niepożądanymi

Narząd docelowy	Działanie niepożądane ^a	Dostosowanie dawki
<i>Pluca</i>	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO
<i>Serce</i>	Odstęp QTc dłuższy niż 500 ms w co najmniej 2 odrębnych zapisach EKG	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO do czasu, gdy odstęp QTc będzie wynosić mniej niż 481 ms lub do powrotu do wartości wyjściowej, jeżeli wartość wyjściowa wynosi 481 ms lub więcej, a następnie wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce (40 mg)
	Wydłużenie odstępu QTc z objawami ciężkich zaburzeń rytmu serca	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO
<i>Inne</i>	Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO na okres do 3 tygodni
	Jeżeli nasilenie działania niepożądanego stopnia 3. lub wyższego ulegnie zmniejszeniu do stopnia 0-2. po wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego TAGRISSO na okres do 3 tygodni	Stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO może zostać wznowione w tej samej dawce (80 mg) lub w zmniejszonej dawce (40 mg)
	Działanie niepożądane stopnia 3. lub wyższego, którego nasilenie nie ulega zmniejszeniu do stopnia 0-2. po wstrzymaniu stosowania leku TAGRISSO na okres do 3 tygodni	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO

^a Uwaga: Stopień nasilenia klinicznych działań niepożądanych określany na podstawie Wspólnych kryteriów terminologicznych National Cancer Institute [National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)], wersja 4.0.

EKG: elektrokardiogramy; QTc: odstępn QT z uwzględnieniem czynności serca

Szczególne grupy pacjentów

Nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od wieku pacjenta, masy ciała, płci, pochodzenia etnicznego oraz tego, czy pacjent pali tytoń, czy nie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest zalecana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej poniżej górnej granicy normy [GGN] oraz aktywność aminotransferazy

asparaginianowej (AspAT) między GGN a 1,5-krotnością GGN, lub stężenie bilirubiny całkowitej między GGN a 1,5-krotnością GGN oraz dowolna aktywność AspAT), należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania produktu TAGRISSO u tych pacjentów. Skuteczność i bezpieczeństwo tego produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie zostały określone. Do czasu, gdy dostępne będą dodatkowe dane, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Bezpieczeństwo i skuteczność tego produktu leczniczego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [z klirensiem kreatyniny (CLcr) <15 ml/min, obliczonym przy użyciu równania Cockrofta-Gaulta] lub u pacjentów dializowanych nie zostały określone. Podczas leczenia pacjentów z ciężką i schyłkową niewydolnością nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego TAGRISSO u dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletkę należy połykać w całości, pijąc wodą i nie należy jej kruszyć, dzielić ani żuć.

Jeżeli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, tabletkę można rozpuścić w 50 ml wody niegazowanej. W tym celu należy wrzucić ją do wody bez jej kruszenia, mieszać wodę do czasu rozpuszczenia tabletki, a następnie niezwłocznie wypić tak przygotowany płyn. Należy potem dodać kolejne pół szklanki wody w celu upewnienia się, że w szklance nie pozostały resztki produktu leczniczego i również niezwłocznie wypić tę objętość wody. Do wody nie należy dodawać żadnych innych płynów.

W przypadku konieczności podawania produktu leczniczego przez sondę nosowo-żołądkową należy zastosować taką samą procedurę, lecz należy użyć objętości 15 ml do rozpuszczenia leku oraz 15 ml do wypłukania ewentualnych resztek leku. Tę objętość 30 ml płynu należy podać zgodnie z zaleceniami producenta sondy żołądkowej, odpowiednio przepłukując sondę wodą. Zawiesinę oraz ewentualne resztki należy podać w czasie do 30 minut po dodaniu tabletek do wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

W trakcie leczenia produktem leczniczym TAGRISSO nie należy stosować ziele dziurawca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena mutacji T790M w genie kodującym EGFR

Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego TAGRISSO w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiazanego NDRP, ważne jest, aby oznaczony został status mutacji T790M w genie kodującym EGFR. Oznaczenie należy wykonać przy użyciu walidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z próbki tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z próbki osocza.

Do oceny należy wykorzystywać wyłącznie solidne, wiarygodne i czułe testy o udowodnionej użyteczności w diagnostyce mutacji T790M w DNA wyekstrahowanym z komórek nowotworu (z tkanki guza lub z próbki osocza).

Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji T790M testem przeznaczonym do badania z tkanki guza lub z próbki osocza wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym TAGRISSO. Jednakże, w przypadku oznaczania mutacji na podstawie badania ctDNA z próbki osocza i uzyskania wyniku ujemnego zalecane jest, o ile tylko jest to możliwe, wykonanie testu z wykorzystaniem tkanki guza, ze względu na możliwość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych w badaniu z próbki osocza.

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. ILD)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w ramach badań klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej, zagrażającej życiu lub prowadzącej do zgonu śródmiąższowej choroby płuc (ang. Interstitial Lung Disease, ILD) lub reakcje podobne do ILD (np. zapalenie płuc). W większości przypadków poprawa lub całkowite ustąpienie tego stanu następowało po przerwaniu stosowania leku. Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc, lub lekoopochodna ILD, lub popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami oraz pacjenci z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8).

We wszystkich badaniach klinicznych występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ILD) lub reakcji podobnych do ILD (np. zapalenie płuc) zgłaszano u 2,9% spośród 1221 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TAGRISSO, a zgon z tego powodu nastąpił u 0,3% pacjentów. Śródmiąższową chorobę płuc (ILD) lub działania niepożądane podobne do śródmiąższowej choroby płuc zgłoszono u 11/411 (2,7%) pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TAGRISSO w dwóch badaniach klinicznych fazy II, z czego 0,7% było w 3. lub 4. stopniu nasilenia, a u 1% doszło do zgonów. Częstość występowania ILD wynosiła 6,2% wśród pacjentów pochodzenia japońskiego, 1,2% wśród Azjatów pochodzenia niejapońskiego oraz 2,4% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów, u których dojdzie do wystąpienia ostrych objawów i (lub) niewyjaśnionego nasilenia objawów ze strony układu oddechowego (np. duszności, kaszlu, gorączki), należy natychmiast wykonać badania w celu wykluczenia ILD. W trakcie tej diagnostyki należy wstrzymać stosowanie tego produktu leczniczego. W przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy trwale zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO i wdrożyć odpowiednie postępowanie u pacjenta.

Wydłużenie odstępu QTc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO może wystąpić wydłużenie odstępu QTc. Wydłużenie odstępu QTc może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia tachyarytmii komorowych (np. torsade de pointes) lub nagłego zgonu. W badaniach AURAex lub AURA2 nie zgłaszano występowania u pacjentów jakichkolwiek incydentów arytmii (patrz punkt 4.8). Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu i przewodzenia stwierdzonymi na podstawie spoczynkowych zapisów elektrokardiograficznych (EKG) (np. z odstępem QTc powyżej 470 ms) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach (patrz punkt 4.8).

O ile to możliwe, należy unikać stosowania ozymertynibu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Należy przeprowadzać okresowe monitorowanie z wykonywaniem zapisów elektrokardiograficznych (EKG) oraz oznaczeń stężeń elektrolitów u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, a także u tych pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Należy wstrzymać stosowanie u pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia odstępu QTc powyżej 500 ms w co najmniej 2 odrębnych badaniach EKG do czasu powrotu odstępu QTc do wartości mniejszej niż 481 ms lub do powrotu odstępu QTc do wartości wyjściowej, jeżeli odstęp QTc wynosi 481 ms lub więcej, a następnie należy wznowić stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO w zmniejszonej dawce zgodnie z instrukcjami podanymi w Tabeli 1. Należy trwale zaprzestać stosowania ozymertynibu u pacjentów, u których nastąpi wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek spośród następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Silne induktory CYP3A4 mogą powodować zmniejszenie ekspozycji na ozymertynib. Ozymertynib może powodować zwiększenie ekspozycji na substraty BCRP.

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie ozymertynibu w osoczu

W badaniach *in vitro* wykazano, że metabolizm fazy I ozymertynibu zachodzi głównie przy udziale enzymów CYP3A4 oraz CYP3A5. W klinicznym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów, którym podawano itrakonazol 200 mg dwa razy na dobę (silny inhibitor CYP3A4) nie wykazano żadnego klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na ozymertynib (pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w funkcji czasu [AUC] uległo zwiększeniu o 24% a C_{max} uległo zmniejszeniu o 20%). Z tego względu uważa się, że inhibitory CYP3A4 nie wywierają wpływu na ekspozycję na ozymertynib. Nie zidentyfikowano innych enzymów katalitycznych.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie ozymertynibu w osoczu

W klinicznym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów AUC ozymertynibu w stanie stacjonarnym było zmniejszone o 78% podczas jego stosowania jednocześnie z ryfampicyną (600 mg codziennie przez 21 dni). Podobnie, ekspozycja na metabolit, AZ5104 uległa zmniejszeniu – AUC o 82% oraz C_{max} o 78%. Zalecane jest unikanie jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A (np. fenytoiny, ryfampicyny i karbamazepiny) z produktem leczniczym TAGRISSO. Umiarkowane induktory CYP3A4 (np. bosentan, efawirenz, etrawiryna, modafinil) mogą także zmniejszać ekspozycję na ozymertynib i należy stosować je z ostrożnością, lub unikać ich jednoczesnego stosowania, jeśli to możliwe. Nie ma dostępnych danych klinicznych, by zalecać dostosowanie dawki produktu leczniczego TAGRISSO. Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wpływ substancji czynnych zmniejszających wydzielanie kwasu w żołądku na ozymertynib

W badaniach farmakokinetyki stwierdzono, że równoczesne podawanie z omeprazolem nie skutkowało klinicznie istotnymi zmianami ekspozycji na ozymertynib. Substancje powodujące zmianę pH soku żołądkowego mogą być stosowane równocześnie z produktem leczniczym TAGRISSO bez żadnych ograniczeń.

Substancje czynne, których stężenia w osoczu mogą ulec zmianie w związku ze stosowaniem produktu leczniczego TAGRISSO

Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że ozymertynib jest kompetycyjnym inhibitorem nośników BCRP.

W klinicznym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne stosowanie produktu TAGRISSO z rozuwastatyną (która jest czułym substratem BCRP) skutkowało zwiększeniem AUC oraz C_{max} rozuwastatyny odpowiednio o 35% oraz o 72%. Pacjenci przyjmujący równocześnie leki, których losy w organizmie zależą od BCRP i charakteryzujące się wąskim indeksem terapeutycznym powinni być uważnie monitorowani w celu wykrycia objawów zmienionej tolerancji tych leków w wyniku zwiększonej ekspozycji podczas leczenia produktem leczniczym TAGRISSO (patrz punkt 5.2).

W klinicznym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne stosowanie produktu leczniczego TAGRISSO z symwastatyną (która jest czułym substratem CYP3A4) prowadziło do zmniejszenia AUC oraz C_{max} symwastatyny odpowiednio o 9% oraz o 23%. Te zmiany są niewielkie i nie powinny być istotne klinicznie. Nie jest spodziewane występowanie klinicznych interakcji farmakokinetycznych z substratami CYP3A4. Interakcje z enzymem regulującym receptor dla pregnanu X (PXR) innym niż CYP3A4 nie były badane. Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszonej ekspozycji na hormonalne leki antykoncepcyjne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom zdolnym do poczęcia dziecka należy zalecać unikanie zajścia w ciążę w okresie przyjmowania produktu leczniczego TAGRISSO. Pacjentkom i pacjentom należy zalecać stosowanie

skutecznej antykoncepcji przez następujące okresy po zakończeniu leczenia tym produktem leczniczym: co najmniej przez 2 miesiące w przypadku kobiet oraz 4 miesiące w przypadku mężczyzn. Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszonej ekspozycji na hormonalne leki antykoncepcyjne.

Ciąża

Brak lub dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania ozymertynibu u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ produktu na rozród (obumarcie zarodka, zmniejszony wzrost płodu i zgony noworodków, patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania i danych z badań nieklinicznych wiadomo, że ozymertynib może powodować uszkodzenie płodu, jeżeli jest podawany kobiecie w ciąży. Produktu leczniczego TAGRISSO nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia ozymertynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ozymertynib lub jego metabolity są wydzielane w mleku kobiecym. Nie są dostępne wystarczające informacje dotyczące wydzielania ozymertynibu lub jego metabolitów w mleku zwierząt. Jednakże, ozymertynib i jego metabolity były wykrywane u osesków i obserwowano niekorzystny wpływ na wzrost szceniąt i ich przeżycie (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Kobiety karmiące piersią powinny zaprzestać karmienia piersią na czas przyjmowania produktu leczniczego TAGRISSO.

Płodność

Nie ma żadnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego TAGRISSO na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ozymertynib oddziałuje na narządy rozrodcze samców i samic i mógłby powodować upośledzenie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy TAGRISSO nie wykazuje żadnego lub wykazuje jedynie pomijalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego TAGRISSO odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy 411 pacjentów uprzednio leczonych z powodu NDRP z obecnością mutacji T790M, którzy otrzymywali dawkę 80 mg na dobę. Porównawcze dane dotyczące bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych nie są jeszcze dostępne. Większość działań niepożądanych była w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (42%) oraz wysypka (24%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. w obu badaniach łącznie wynosiły odpowiednio 26% oraz 1,2%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 2,2% pacjentów. Zaprzestanie stosowania leku z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych nastąpiło u 3,2% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono częstości występowania działań niepożądanych często zgłaszanych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy TAGRISSO.

Niepożądane reakcje na lek zostały wyszczególnione z podziałem na klasy układów i narządów (SOC) wg Słownika medycznego do celów urzędowych (MedDRA). W ramach każdej klasy układów i narządów niepożądane reakcje na lek są uporządkowane według ich częstości występowania, przy czym te występujące najczęściej podane zostały jako pierwsze. W ramach każdej podgrupy częstości występowania niepożądane reakcje na lek zostały przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości (nasilenia). Ponadto, odpowiadająca każdej ADR kategoria częstości występowania jest oparta na konwencji CIOMS III i określana jest jako występowanie ADR: bardzo często ($u \geq 1/10$); często ($u > 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($u \geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($u \geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

bardzo rzadko ($u < 1/10000$); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych). W tym punkcie uwzględniono tylko dane wywiedzione z zakończonych badań, w których ekspozycja jest znana. Dane w Tabeli 2 są danymi skumulowanymi z badań klinicznych AURA faza „extension” (faza II) oraz AURA2; przedstawiono wyłącznie zdarzenia odnotowane u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego TAGRISSO.

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych AURA^a

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE ^b)	Częstość występowania w stopniu 3-4 wg CTCAE
Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc ^c	Często (2,7%) ^d	0,7%
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego	Biegunka	Bardzo często (42%) ^e	1%
	Zapalenie jamy ustnej	Często (12%) ^e	0%
Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^e	Bardzo często (41%) ^e	0,5%
	Suchość skóry ^f	Bardzo często (31%) ^e	0%
	Zanokcica	Bardzo często (25%)	0%
	Świąd	Bardzo często (14%)	0%
Wyniki badań laboratoryjnych (odchylenia od normy przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE) przedstawionych, jako zmiany stopnia CTCAE)	Zmniejszenie liczby płytek krwi ^h	Bardzo często (54%)	1,2%
	Zmniejszenie liczby leukocytów ^h	Bardzo często (67%)	1,2%
	Zmniejszenie liczby neutrofilii ^h	Bardzo często (33%)	3,4%

^a Dane skumulowane z badań klinicznych AURA faza „extension” (faza II) oraz AURA2; przedstawiono wyłącznie zdarzenia odnotowane u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego TAGRISSO.

^b Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4.0.

^c Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc.

^d Zgłoszono wystąpienie 4 przypadków stopnia 5. wg CTCAE (zgon).

^e Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych odnoszących się do zdarzeń niepożądanych o charakterze wysypki: wysypka; wysypka uogólniona; wysypka plamista; wysypka plamisto-grudkowa; wysypka plamisto-pęcherzykowa; wysypka odropodobna; wysypka pęcherzowa; wysypka pęcherzykowa; trądzik krostkowy; wysypka krostkowa; zapalenie mieszków włosowych; zapalenie mieszków włosowych powieki; trądzik; trądzikopodobne zapalenie skóry; a także wykwity polekowe.

^f Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: sucha skóra, pęknięcia skóry, suchość skóry, wyprysk skóry.

- ^g Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określonych zbiorczych: zaburzenia paznokci, zaburzenia łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, tkliwość/bolesność łożyska paznokci, odbarwienie/przebarwienie paznokci, zaburzenia paznokci, dystrofia paznokci, zakażenie paznokci, bruzdy paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, zanokcica.
- ^g Odpowiada występowaniu odchyśleń od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)

W badaniach fazy II częstość występowania ILD wynosiła 6,2% wśród pacjentów pochodzenia japońskiego, 1,2% wśród Azjatów pochodzenia niejapońskiego oraz 2,4% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. Mediana czasu do wystąpienia ILD lub działania niepożądanego podobnego do ILD wynosiła 2,7 miesiące (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QTc

Spośród 411 pacjentów uczestniczących w badaniach AURAex oraz AURA2, u jednego pacjenta (co stanowi mniej niż 1%) stwierdzono odstęp QTc dłuższy niż 500 ms, a u 11 pacjentów (2,7%) doszło do wydłużenia odstępu QTc względem wartości wyjściowej o więcej niż 60 ms. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej produktu leczniczego TAGRISSO przewidywane jest zależne od stężenia leku zwiększenie wydłużenia odstępu QTc. W badaniach AURAex lub AURA2 nie zgłaszano występowania incydentów zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Spośród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych ozymertynibu (N=411) 46% stanowili pacjenci w wieku 65 lat lub starsi, a spośród nich 13% stanowiły osoby w wieku 75 lat lub starsze. W porównaniu z osobami młodszymi (w wieku <65 lat), wśród pacjentów w wieku ≥65 lat stwierdzono większy odsetek osób, u których działania niepożądane prowadziły do modyfikacji dawki leku badanego (przerwanie stosowania leku lub zmniejszenie dawki) (23% versus 17%). Rodzaje obserwowanych zdarzeń niepożądanych były podobne niezależnie od wieku pacjentów. Starsi pacjenci częściej w porównaniu z pacjentami młodszymi doświadczali działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego (32% w porównaniu do 28%). Między pacjentami starszymi a młodszymi nie stwierdzono zasadniczo różnic pod względem skuteczności działania leku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych fazy I/II niewielka liczba pacjentów była leczona produktem leczniczym TAGRISSO w dawkach dobowych do 240 mg bez występowania objawów toksyczności ograniczających dawkę. W tych badaniach u pacjentów, którzy byli leczeni produktem leczniczym TAGRISSO w dawkach dobowych 160 mg oraz 240 mg nastąpiło zwiększenie częstości występowania oraz nasilenia szeregu typowych zdarzeń niepożądanych wywoływanych przez oddziaływanie na EGFR (przede wszystkim biegunki oraz wysypki skórnej) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi lek w dawce 80 mg. Dostępne jest ograniczone doświadczenie dotyczące przypadków niezamierzonego przedawkowania u ludzi. Wszystkie przypadki były odosobnionymi incydentami u pacjentów, którzy omyłkowo przyjęli dodatkową dawkę produktu leczniczego TAGRISSO, bez jakichkolwiek konsekwencji klinicznych.

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego TAGRISSO nie jest dostępne żadne swoiste leczenie. W przypadku podejrzewania przedawkowania, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TAGRISSO i wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej; kod ATC: L01XE35.

Mechanizm działania

Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptors, EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) lub mutacją T790M warunkującą oporność na TKI.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M (pozorne IC₅₀s od 6 nM do 54 nM wobec ufosforylowanego EGFR). Takie oddziaływanie prowadzi do zahamowania wzrostu komórek, lecz wykazuje istotnie mniejszą aktywność wobec EGFR w komórkach linii dzikich (pozorne IC₅₀s 480 nM do 1,8 µM wobec ufosforylowanego EGFR). Podanie ozymertynibu doustnie *in vivo* prowadzi do zmniejszenia guza nowotworowego zarówno w przypadku heteroprzeszczepu komórek NDRP z mutacjami EGFRm oraz T790M, jak i w przypadku modeli raka płuca u myszy transgenicznych.

Elektrofizjologia serca

Zdolność produktu leczniczego TAGRISSO do wydłużania odstępu QTc była oceniana u 210 pacjentów, którzy otrzymywali ozymertynib w dawce 80 mg raz na dobę w badaniu AURA2. W celu oceny wpływu ozymertynibu na odstęp QTc wykonywano seryjne zapisy EKG po podaniu pojedynczej dawki leku oraz w stanie stacjonarnym. Na podstawie analizy farmakokinetycznej przewidywane jest zależne od dawki wydłużenie odstępu QTc, które dla dawki 80 mg wynosi 14 ms, z granicą górną tego wydłużenia wynoszącą 16 ms (90% CI).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dwa jednoramienne, otwarte badania kliniczne, AURAex (faza II, kohorta leczenia przedłużonego, n=201) oraz AURA2 (n=210) zostały przeprowadzone u pacjentów z rakiem płuca z mutacją T790M EGFR, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego, obejmującego stosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR. U wszystkich pacjentów wymagane było stwierdzenie obecności mutacji T790M w genie EGFR w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowanej za pomocą metody testowej cobas dla oceny mutacji w EGFR w laboratorium centralnym przed rozpoczęciem leczenia. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy TAGRISSO w dawce 80 mg raz na dobę. Pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności w tych dwóch badaniach był wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (ORR) według kryteriów RECIST wersja 1.1, oceniony w zaślepionej, niezależnej ocenie centralnej (ang. Blinded Independent Central Review, BICR). Drugorzędowe parametry oceny skuteczności uwzględniały czas trwania odpowiedzi (ang. Durability of Response, DoR), wskaźnik kontroli choroby (ang. Disease Control Rate, DCR) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival, PFS).

Wyjściowa charakterystyka łącznej populacji badanej (badania AURAex oraz AURA2) przedstawiała się następująco: mediana wieku 63 lata, 13% pacjentów w wieku ≥75 lat, kobiety (68%), rasa biała (36%), azjaci (60%). Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów (n=129) otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI EGFR), zaś 69% pacjentów (n=282) otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia. Siedemdziesiąt dwa procent (72%) pacjentów nigdy nie paliło tytoniu, u 99% pacjentów status sprawności wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynosił 0 lub 1, u 39% pacjentów obecne były przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (stabilne przez co najmniej 4 tygodnie i nie

wymagające stosowania kortykosteroidów). U większości pacjentów (83%) występowały wyjściowo przerzuty do narządów miękkich. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,9 miesiąca w badaniu AURAex oraz 6,7 miesiąca w badaniu AURA2.

Badanie kliniczne AURA (badanie fazy I) było badaniem I fazy otwartym, jednoramiennym, z eskalacją dawki i kohortą rozszerzoną obejmującą 271 uprzednio leczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP w licznych kohortach rozszerzenia dawkowania. Bezpieczeństwo oraz skuteczność produktu leczniczego TAGRISSO stosowanego w dawce 80 mg raz na dobę były badane w kohorcie rozszerzonej obejmującej 63 uprzednio leczonych pacjentów z potwierdzonym centralnie NDRP z obecnością mutacji T790M. Uprzednie leczenie obejmowało stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora dla EGF (EGFR TKI) oraz chemioterapii. Charakterystyka demograficzna populacji badanej wykazującej obecność mutacji T790M (n=63) była następująca: mediana wieku 60 lat, kobiety (62%), rasa biała (35%), typ azjatycki (59%), stan czynnościowy 0 lub 1 wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) (100%) oraz osoby nigdy nie palące tytoniu (67%). Liczba uprzednio stosowanych linii terapii wynosiła od 1 do 9. Mediana okresu obserwacji wynosiła 8,2 miesiące. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach AURA, a także wyniki łącznej analizy danych (AURAex i AURA2) zostały przedstawione w tabeli 3.

Tabela 3. Wyniki analiz skuteczności na podstawie danych z badań AURA

	Faza I	Faza II		
Parametr skuteczności ¹	AURA (Faza I rozszerzona) (N=63)	AURAex (Faza II) (N=201)	AURA2 (N=210)	Łącznie (N=411)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych^{2,3} % (95% CI)	62 (48, 74)	61 (54, 68)	71 (64, 77)	66 (61, 71)
Czas trwania odpowiedzi (DoR)³ Mediana, miesiące (95% CI)	9,7 (8,3; NE)	NE (NE, NE)	7,8 (7,1; NE)	NE (8,3; NE)
% DoR dłuższy niż 6 miesięcy (95% CI)	72 (54,84)	83 (74, 89)	75 (65, 82)	78 (72, 84)
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)³ % (95% CI)	95 (86, 99)	90 (85, 94)	91 (87, 95)	91 (88, 94)
Czas przeżycia wolny od progresji Mediana, miesiące (95% CI)	11 (7, 15)	NE (8,1, NE)	8,6 (8,3; 9,7)	9,7 (8,3; NE)

¹ Na podstawie centralnej niezależnej zaślepionej oceny (Blinded Independent Central Review, BICR), okres obserwacji dla oceny PFS.

² Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej określony w oparciu o RECIST v1.1 w centralnej, niezależnej, zaślepionej ocenie (BICR) w populacji podlegającej ocenie pod kątem odpowiedzi (choroba mierzalna w stanie wyjściowym stwierdzona w BICR) odpowiednio n=60, 199, 199, 398 dla badań AURA, AURAex, AURA2 oraz łącznie; NE = nie do oszacowania obejmuje 2 przypadki odpowiedzi całkowitej.

³ Oceniany wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź obiektywną; DoR określono jako czas od dnia pierwszego wystąpienia udokumentowanej odpowiedzi (potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej lub stabilnej choroby przez okres ≥ 6 tygodni).

Wartości odsetka obiektywnej odpowiedzi powyżej 50% były obserwowane we wszystkich analizowanych predefiniowanych podgrupach, wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, przynależność etniczną, wiek pacjenta oraz region.

W łącznej populacji u 86% pacjentów (227/263) udokumentowano odpowiedź na leczenie w czasie pierwszego badania obrazowego (po 6 tygodniach); u 96% (253/263) pacjentów udokumentowano odpowiedź na leczenie w czasie drugiego badania obrazowego (po 12 tygodniach).

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z *de novo* NDRP z mutacją T790M w EGFR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja ds. Leków uchyliła wymóg przedłożenia wyników badań produktem leczniczym TAGRISSO we wszystkich podzbiorach populacji pediatrycznej w NSCLC (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji o stosowaniu leku u dzieci i młodzieży).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie uaktualniona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne ozymertynibu zostały scharakteryzowane u osób zdrowych oraz u pacjentów z NDRP. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że pozorny klirens osoczowy ozymertynibu wynosi 14,2 l/h, pozorna objętość dystrybucji wynosi 986 l, a biologiczny czas półtrwania w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 48 godzin. Wartości AUC oraz C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 20 do 240 mg. Podawanie ozymertynibu raz na dobę skutkuje w przybliżeniu 3-krotną kumulacją, przy czym ekspozycja właściwa dla stanu stacjonarnego jest osiągana do 15. dnia podawania produktu leczniczego. W stanie stacjonarnym stężenia leku krążącego w osoczu typowo utrzymują się w zakresie do 1,6-krotności kumulacji po podawaniu leku co 24 godziny.

Wełnianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego TAGRISSO, maksymalne stężenie ozymertynibu w osoczu było osiągane po czasie (min-max) t_{max} o medianie wynoszącej 6 (3-24) godzin, przy czym u niektórych pacjentów obserwowano szereg maksimów w czasie pierwszych 24 godzin. Bezwzględna biodostępność produktu leczniczego TAGRISSO nie została określona. Na podstawie klinicznego badania farmakokinetycznego u pacjentów przyjmujących lek w dawce 80 mg stwierdzono, że przyjmowanie pokarmu nie zmienia biodostępności ozymertynibu w klinicznie istotnym stopniu (zwiększenie AUC o 6% (90% CI; -5, 19) oraz zmniejszenie C_{max} o 7% (90% CI; -19, 6)). U zdrowych ochotników, którym podawano tabletkę 80 mg w warunkach podwyższonego pH soku żołądkowego w wyniku podawania omeprazolu przez 5 dni, ekspozycja na ozymertynib pozostawała niezmienną (zwiększenie AUC oraz C_{max} odpowiednio o 7% oraz 2%), a 90% CI dla współczynnika ekspozycji zawierał się w granicach 80-125%.

Dystrybucja

Oszacowana w populacji średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) ozymertynibu wynosi 986 l, co wskazuje na bardzo znaczną kumulację leku w tkankach. Wiązanie z białkami osocza nie mogło zostać zmierzone z powodu niestabilności, lecz na podstawie właściwości fizykochemicznych ozymertynibu można spodziewać się, że wiązanie z białkami osocza jest znaczne. Wykazano również, że ozymertynib wiąże się kowalencyjnie z białkami osocza szczura i człowieka, ludzkimi albuminami surowicy, a także z komórkami wątrobowymi szczura i człowieka.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że ozymertynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A4 oraz CYP3A5. Metabolizm przez CYP3A4 może mieć mniejsze znaczenie. Mogą istnieć alternatywne szlaki metaboliczne, które nie zostały dotąd całkowicie poznane. Na podstawie wyników badań *in vitro* zidentyfikowano następnie 2 farmakologicznie czynne metabolity (AZ7550 oraz AZ5104) w osoczu gatunków zwierząt testowanych w badaniach nieklinicznych oraz u ludzi po doustnym podaniu ozymertynibu; metabolit AZ7550 wykazuje podobny profil farmakologiczny do profilu produktu leczniczego TAGRISSO, podczas gdy metabolit AZ5104 wykazuje większą siłę oddziaływania wobec EGFR, zarówno zmutowanych, jak i typu dzikiego. Oba metabolity pojawiają się powoli w osoczu po podaniu produktu leczniczego TAGRISSO u pacjentów, przy czym mediana czasu (min-max) t_{max} wynosi odpowiednio 24 (4-72) oraz 24 (6-72) godziny. W osoczu człowieka macierzysty związek ozymertynibu stanowił 0,8%, a 2 metabolity stanowiły 0,08% oraz 0,07% całkowitej radioaktywności, przy czym większość radioaktywności jest kowalencyjnie związana z białkami osocza. Średnia

geometryczna ekspozycji na zarówno AZ5104 jak i AZ7550, na podstawie oznaczeń AUC, stanowiła w przypadku każdego z tych metabolitów w przybliżeniu 10% ekspozycji na ozymertynib w stanie stacjonarnym.

Główny szlak metaboliczny ozymertynibu stanowi utlenianie oraz dealkilacja. Co najmniej 12 składników obserwowano w zbiorczych próbkach moczu oraz kału u ludzi, przy czym 5 składników stanowiło >1% dawki, spośród których niezmienny ozymertynib, AZ5104 oraz AZ7550 stanowiły w przybliżeniu 1,9, 6,6 oraz 2,7% dawki, podczas gdy koniugat cysteinylowy (M21) oraz nieznan metabolit (M25) stanowiły odpowiednio 1,5% oraz 1,9% dawki.

Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że ozymertynib jest kompetycyjnym inhibitorem CYP 3A4/5, lecz nie CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 2E1 w klinicznie istotnych stężeniach. Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że w klinicznie istotnych stężeniach ozymertynib nie jest inhibitorem UGT1A1 oraz UGT2B7 w wątrobie. Jelitowe hamowanie UGT1A1 jest możliwe, lecz jego kliniczny wpływ jest nieznan.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg 67,8% dawki stwierdzano w kale (1,2% w postaci substancji macierzystej), podczas gdy 14,2% podanej dawki (z czego 0,8% w postaci substancji macierzystej) wykrywano w moczu do 84 dnia po pobraniu próbki. Niezmieniony ozymertynib stanowił w przybliżeniu 2% wydalanych substancji, z czego 0,8% w moczu a 1,2% w kale.

Interakcje z białkami transportowymi

W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib nie jest substratem dla OATP1B1 oraz OATP1B3. W warunkach *in vitro*, ozymertynib nie hamuje OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 oraz MATE2K w klinicznie istotnych stężeniach. Jednak, nie można wykluczyć interakcji z substratami MATE1 i OCT2.

Oddziaływanie ozymertynibu na P-gp oraz BCRP

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że ozymertynib jest substratem dla glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistant protein, BCRP), lecz nie przewiduje się występowania klinicznie istotnych interakcji międzylekowych między ozymertynibem a substancjami czynnymi po stosowaniu produktu w dawkach klinicznych. Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, że ozymertynib jest inhibitorem BCRP i glikoproteiny P (P-gp). Nie badano interakcji z innym niż CYP3A4 enzymem regulującym receptor dla pregnanu X (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyki populacyjnej (n=778) nie ujawniły klinicznie istotnych zależności między przewidywaną ekspozycją w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) a wiekiem (zakres wieku: 21 do 89 lat), płcią, pochodzeniem etnicznym (z uwzględnieniem pacjentów rasy białej, orientalnej, pochodzenia japońskiego, pochodzenia chińskiego, a także pacjentów nie-białych-nie-Azjatów) oraz statusem pacjenta ze względu na palenie tytoniu (n=24 aktualni palacze, n=232 uprzedni palacze). Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazała, że masa ciała jest istotną zmienną towarzyszącą, a w zakresie masy ciała od 90 kg do 43 kg spodziewana zmiana AUC_{ss} ozymertynibu wynosi odpowiednio -20% do +30% (kwantyle 95% do 5%) przy porównaniu z AUC_{ss} dla mediany masy ciała wynoszącej 62 kg. Uwzględniając skrajne wartości masy ciała, z zakresu <43 kg do >90 kg, ilości względne metabolitu AZ5104 wynosiły odpowiednio od 11,8% do 9,6%, podczas gdy ilości względne metabolitu AZ7550 były w zakresie od 12,8% do 9,9%. Zmiany ekspozycji z powodu różnic masy ciała nie są uważane za klinicznie istotne.

Zaburzenie czynności wątroby

Ozymertynib jest eliminowany głównie za pośrednictwem wątroby i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby możliwe jest zwiększenie ekspozycji na lek. Nie zostało przeprowadzone badanie farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono żadnych zależności między wskaźnikami czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina) a ekspozycją na ozymertynib. Wykazano

wpływ na farmakokinetykę ozymertynibu markera zaburzenia czynności wątroby, jakim jest stężenie albumin w surowicy. Badania kliniczne, które zostały przeprowadzone wykluczały z udziału pacjentów z aktywnością AspAT lub AlAT >2,5-krotności górnej granicy normy (GGN), lub jeżeli podwyższona aktywność spowodowana podstawową chorobą nowotworową była >5,0-krotności GGN, lub stężenie bilirubiny całkowitej było >1,5-krotności GGN. W oparciu o analizę farmakokinetyczną ekspozycja na ozymertynib u 44 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby oraz u 330 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby była podobna. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie zostało przeprowadzone badanie farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej 330 pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CLcr [klirens kreatyniny] od 60 do mniej niż 90 ml/min), 149 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CLcr od 30 do < niż 60 ml/min), 3 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CLcr od 15 do < niż 30 ml/min) oraz 295 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (\geq do 90 ml/min), stwierdzono, że ekspozycje na ozymertynib są podobne. Ciężkie zaburzenie czynności nerek może wpływać na eliminację produktów leczniczych wydalanych przy udziale wątroby. Pacjenci z klirens kreatyniny (CLcr) poniżej 15 ml/min nie byli włączeni do udziału w badaniach klinicznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne obserwacje poczynione w badaniach toksyczności dawek powtarzanych przeprowadzonych na szczurach i psach obejmowały zmiany zanikowe, zapalne i (lub) zwyrodnieniowe nabłonków rogówki (z towarzyszącymi zaburzeniami przejrzystości i zmętnieniem rogówki u psów w badaniu okulistycznym), przewodu pokarmowego (w tym języka), skóry, a także męskich i żeńskich narządów płciowych i dróg rodnych, z wtórnymi zmianami w śledzionie. Te zmiany występowały przy stężeniach w osoczu mniejszych niż obserwowane u pacjentów przyjmujących lek w dawce terapeutycznej 80 mg. Zmiany obecne po 1 miesiącu podawania produktu były zasadniczo odwracalne w czasie do 1 miesiąca po zaprzestaniu podawania produktu, za wyjątkiem częściowego ustąpienia niektórych zmian w rogówce.

Dane z badań nieklinicznych wskazują, że ozymertynib i jego metabolit (AZ5104) hamują kanał h-ERG i nie można wykluczyć wpływu na wydłużenie odstępu QTc.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie przeprowadzono badań nad działaniem rakotwórczym ozymertynibu. Podczas badań *in vitro* oraz *in vivo* ozymertynib nie powodował uszkodzeń materiału genetycznego.

Toksyczne oddziaływanie na płodność

Stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w jądrach szczurów i psów podlegających ekspozycji na ozymertynib przez ≥ 1 miesiąc oraz zaobserwowano zmniejszenie płodności samców szczura po ekspozycji na ozymertynib przez 3 miesiące. Te zmiany obserwowano przy klinicznie istotnych poziomach stężeń w osoczu. Zmiany histopatologiczne stwierdzane w jądrach po podawaniu leku przez 1 miesiąc były odwracalne u szczurów; jednakże, nie można definitywnie stwierdzić odwracalności tych zmian u psów.

Badanie wpływu leku na płodność żeńską nie zostało przeprowadzone. W badaniach toksyczności dawek powtarzanych u samic szczura poddanych ekspozycji na ozymertynib przez ≥ 1 miesiąc na klinicznie istotnym poziomie stężeń w osoczu, obserwowano zwiększoną częstość występowania okresu bezruchowego, zwyrodnienia ciałek żółtych w jajnikach oraz ścieńczenie nabłonka macicy i pochwy. Zmiany w jajnikach obserwowane po podawaniu leku przez 1 miesiąc były odwracalne.

W zmodyfikowanym badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów ozymertynib powodował obumieranie zarodków, gdy był podawany ciężarnym samicom szczura przed zagnieżdżeniem zarodka. Taki wpływ obserwowany był przy tolerowanej przez ciężarne samice szczura dawce

20 mg/kg, po której ekspozycja na lek była równoważna ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce 80 mg raz na dobę (na podstawie całkowitej wartości AUC). Ekspozycja po dawkach wynoszących 20 mg/kg i więcej stosowanych w okresie organogenezy skutkowała zmniejszeniem masy płodów, lecz nie miała szkodliwego wpływu na organizmy matek ani na morfologię narządów trzewnych płodów. Gdy ozymertynib był podawany ciężarnym samicom szczura przez cały okres ciąży a następnie w okresie wczesnej laktacji, obserwowano możliwą do wykazania ekspozycję na ozymertynib i jego metabolity u młodych ssących pierś matki, a także zmniejszenie przeżycia osesków i upośledzony wzrost młodych (po dawkach wynoszących 20 mg/kg i wyższych).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Sodu stearylofumarany

Powłoka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Macrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowane blistry podzielone na dawki pojedyncze (aluminium/aluminium). Pudełko tekturowe zawiera 30 x 1 tabletek (3 blistry).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1086/001
EU/1/16/1086/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

Lonza AG
Walliser Werke
Postfach
CH-3930 Visp
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

AstraZeneca AB
Gartnavagen
SE-15185 Sodertalje
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym NDRP z obecną mutacją T790M w genie EGFR, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przedłożyć raport z badania klinicznego III fazy AURA3, w którym poddaje się ocenie ozymertynib w porównaniu do dwulekowego schematu chemioterapii zawierającego pochodne platyny.	30 czerwca 2017

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TAGRISO 40 mg tabletki powlekane
ozymertynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 40 mg ozymertynibu (w postaci mezylanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1086/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tagrisso 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TAGRISSO 80 mg tabletki powlekane
ozymertynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 80 mg ozymertynibu (w postaci mezylanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1086/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

tagrisso 80 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAGRISSO 40 mg
ozymertynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAGRISO 80 mg
ozymertynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

TAGRISSO 40 mg, tabletki TAGRISSO 80 mg, tabletki ozymertynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek TAGRISSO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TAGRISSO
3. Jak przyjmować lek TAGRISSO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TAGRISSO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek TAGRISSO i w jakim celu się go stosuje

Lek TAGRISSO zawiera substancję czynną ozymertynib, która należy do klasy inhibitorów kinaz białkowych leków przeciwnowotworowych. Lek TAGRISSO jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z pewnego rodzaju rakiem płuca określanym jako niedrobnokomórkowy rak płuca. Jest on stosowany w przypadku, gdy:

- U pacjenta stwierdzono dodatni wynik testu na obecność mutacji T790M – patrz “Jak działa lek TAGRISSO”
- Nowotwór u pacjenta jest zaawansowany i postępuje pomimo zastosowania wcześniejszych leków i terapii, w tym leku, którego mechanizm działania polegał na blokowaniu receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Jak działa lek TAGRISSO

- Test wykazał, że rak u pacjenta jest powiązany z konkretną zmianą genu EGFR określaną jako ‘T790M.’ Zmiana ta jest nazywana mutacją T790M.
- Ze względu na tę mutację T790M leki, które blokują EGFR mogą nie być już skuteczne.
- Lek TAGRISSO oddziałuje na T790M i może pomóc w uzyskaniu spowolnienia lub zatrzymania rozwoju raka płuca u pacjenta. Może on również okazać się pomocny dla uzyskania zmniejszenia wielkości guza.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania tego leku lub tego, dlaczego lek ten został przepisany pacjentowi, należy poprosić o informacje swojego lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TAGRISSO

Kiedy nie przyjmować leku TAGRISSO:

- jeśli pacjent ma uczulenie na ozymertynib lub którykolwiek z pozostałych składników leku TAGRISSO (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurwca.

W przypadku wątpliwości należy porozmawiać ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku TAGRISSO.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy porozmawiać ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku TAGRISSO:

- u pacjenta występowało uprzednio zapalenie płuc (stan określany mianem śródmiąższowej choroby płuc)
- u pacjenta kiedykolwiek występowały choroby lub dolegliwości ze strony serca – w takiej sytuacji lekarz może chcieć prowadzić u pacjenta szczególnie uważną obserwację.

Jeżeli którykolwiek spośród powyższych warunków dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewny), należy omówić to ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

Podczas stosowania tego leku należy niezwłocznie poinformować swojego lekarza, jeżeli:

- u pacjenta wystąpi nagle utrudnienie oddychania wraz z kaszlem lub gorączką. Więcej informacji podano w akapicie “Ciężkie działania niepożądane” w części 4.

Dzieci i młodzież

Lek TAGRISSO nie był badany u dzieci lub młodzieży. Nie należy podawać tego leku dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek TAGRISSO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków ziołowych oraz leków dostępnych bez recepty. Jest to konieczne, ponieważ lek TAGRISSO może wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wywierać wpływ na sposób działania leku TAGRISSO.

Należy poinformować swojego lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku TAGRISSO, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek spośród następujących leków:

Następujące leki mogą powodować zmniejszenie skuteczności leku TAGRISSO:

- Fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital – leki stosowane w leczeniu padaczki lub napadów drgawkowych.
- Ryfabutyna lub ryfampicyna – leki stosowane w leczeniu gruźlicy (TB).
- Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

Lek TAGRISSO może wpływać na skuteczność następującego leku i (lub) nasilać działania niepożądane tego leku:

- Warfaryna – lek stosowany w leczeniu przeciwzakrzepowym.
- Fenytoina i S-mefenytoina – leki stosowane w leczeniu padaczki lub napadów drgawek.
- Alfentanył, fentanyl i inne leki znieczulające stosowane w trakcie zabiegów operacyjnych.
- Rozuwastatyna – lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu.
- Doustne hormonalne leki antykoncepcyjne – stosowane w zapobieganiu ciąży.
- Bozentan – stosowany w leczeniu nadciśnienia w krążeniu płucnym.
- Efavirenz i etrawiryna – stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV/AIDS.
- Modafinil – stosowany w leczeniu zaburzeń snu.

Jeżeli pacjent przyjmuje aktualnie którekolwiek spośród wyżej wymienionych leków, należy poinformować o tym swojego lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku TAGRISSO. Lekarz omówi z pacjentem odpowiednie opcje terapeutyczne.

Ciąża – informacje dla kobiet

- Jeżeli pacjentka jest w ciąży, lub przypuszcza, że jest w ciąży, lub stara się zajść w ciążę, powinna skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, musi natychmiast powiedzieć o tym swojemu lekarzowi. Lekarz przedyskutuje z pacjentką, czy należy kontynuować stosowanie leku TAGRISSO.
- Pacjentka nie powinna zajść w ciążę w okresie przyjmowania tego leku. Kobieta zdolna do poczęcia dziecka musi stosować skuteczne metody antykoncepcji. Patrz „Antykoncepcja – informacje dla kobiet i mężczyzn” poniżej.
- Jeżeli pacjentka planuje zajście w ciążę po przyjęciu ostatniej dawki tego leku, powinna zwrócić się do swojego lekarza po poradę. Jest to konieczne, ponieważ niektóre leki mogą pozostawać w ustroju przez dłuższy czas. (patrz „Antykoncepcja” poniżej).

Ciąża – informacje dla mężczyzn

- Jeżeli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę w okresie przyjmowania przez pacjenta tego leku, należy koniecznie niezwłocznie poinformować o tym swojego lekarza.

Antykoncepcja – informacje dla kobiet i mężczyzn

Podczas leczenia konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji.

- Lek TAGRISSO może wpływać na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych. Należy omówić z lekarzem najbardziej odpowiednie metody zapobiegania ciąży.
- Lek TAGRISSO może przenikać do nasienia mężczyzny. Z tego względu istotnym jest, aby również mężczyźni stosowali skuteczne metody antykoncepcji.

Konieczne jest stosowanie antykoncepcji również po zakończeniu leczenia lekiem TAGRISSO:

- **Kobiety** – należy kontynuować stosowanie antykoncepcji przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia.
- **Mężczyźni** – należy kontynuować stosowanie antykoncepcji przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią w okresie leczenia tym lekiem, ponieważ nie wiadomo, czy stosowanie tego leku nie jest szkodliwe dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek TAGRISSO nie wykazuje żadnego lub wykazuje jedynie pomijalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

3. Jak przyjmować lek TAGRISSO

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką ilość leku należy przyjmować

- Zalecana dawka, to tabletki 80 mg raz na dobę.
- Jeżeli będzie to konieczne, lekarz może zmniejszyć dawkę leku do jednej tabletki 40 mg raz na dobę.

Jak należy przyjmować ten lek

- Lek TAGRISSO jest przyjmowany doustnie. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie należy kruszyć, dzielić ani żuć tabletki.

- Lek TAGRISSO należy przyjmować codziennie, w przybliżeniu o tej samej porze.
- Można przyjmować ten lek z posiłkiem lub bez posiłku.

W przypadku trudności z połknięciem tabletki można rozpuścić ją w wodzie:

- Umieścić tabletkę w szklance.
- Dodać 50 ml (około 2/3 szklaneczki do napojów) niegazowanej wody – nie stosować żadnych innych płynów.
- Mieszać wodę do czasu rozpadnięcia się tabletki na bardzo małe fragmenty – tabletkę nie rozpuści się całkowicie.
- Niezwłocznie wypić płyn.
- W celu upewnienia się, że przyjęta została cała dawka leku należy dobrze przepłukać szklankę 50 ml wody i wypić całą tę ilość.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku TAGRISSO

W przypadku przyjęcia dawki większej niż zalecana należy niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem lub najbliższym szpitalem.

Pominięcie przyjęcia leku TAGRISSO

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją natychmiast po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce. Jednakże, jeżeli do czasu planowego przyjęcia kolejnej dawki będzie pozostawać mniej niż 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę, a następnie przyjąć kolejną zwykłą dawkę o planowej godzinie.

Przerwanie przyjmowania leku TAGRISSO

Nie należy przerywać stosowania tego leku – najpierw należy porozmawiać ze swoim lekarzem. Ważne jest, aby przyjmować ten lek codziennie, przez taki okres, na jaki lekarz przepisze ten lek pacjentowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, również ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia u pacjenta jakichkolwiek działań niepożądanych należy porozmawiać ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Dotyczy to również wszelkich ewentualnych działań niepożądanych nie wymienionych w niniejszej ulotce.

Ciężkie działania niepożądane

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku zauważenia u siebie następującego ciężkiego działania niepożądanego:

- Nagłe utrudnienie oddychania wraz z kaszlem lub gorączką – może to być objaw zapalenia tkanki płucnej (stan określany mianem śródmiąższowej choroby płuc), które w niektórych przypadkach może prowadzić do zgonu. W przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego lekarz może postanowić o zaprzestaniu stosowania leku TAGRISSO. To działanie niepożądane występuje często: może dotyczyć do 1 na 10 osób przyjmujących lek.

W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiego działania niepożądanego należy niezwłocznie powiadomić swojego lekarza.

Inne działania niepożądane

Występujące bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób przyjmujących lek)

- Biegunka – może ona pojawiać się i ustępować podczas leczenia. W przypadku, gdy biegunka nie ustępuje lub ulega zaostrzeniu należy poinformować o tym swojego lekarza.
- Problemy ze strony skóry i paznokci – objawy mogą obejmować świąd, suchość skóry, wysypkę, zaczerwienienie wokół paznokci. Bardziej prawdopodobne jest wystąpienie tych problemów w obszarach skóry wystawionych na światło słoneczne. Dolegliwości te można złagodzić regularnie stosując preparaty nawilżające na skórę i paznokcie. W przypadku pogorszenia dolegliwości i problemów ze strony skóry lub paznokci należy powiadomić swojego lekarza.
- Zapalenie jamy ustnej – zapalenie wewnętrznej wyściółki jamy ustnej.
- Nieprawidłowe zmniejszenie liczby niektórych krwinek białych (leukocytów lub neutrofili).
- Zmniejszenie liczby płytek krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek TAGRISSO

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na folii blistra oraz na pudełku kartonowym po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- W przypadku tego leku nie jest konieczne stosowanie szczególnych warunków przechowywania.
- Nie należy stosować leku z opakowania, które jest uszkodzone lub wykazuje oznaki wcześniejszego naruszenia (otwarcia).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani do domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TAGRISSO

- Substancją czynną leku jest ozymertynib (w postaci mezylanu). Każda tabletki powlekana 40 mg zawiera 40 mg ozymertynibu. Każda tabletki powlekana 80 mg zawiera 80 mg ozymertynibu.
- Pozostałe składniki to: mannitol, celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, sodu stearylofumarat, alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek czarny.

Jak wygląda lek TAGRISSO i co zawiera opakowanie

Lek TAGRISSO 40 mg ma postać beżowych, powlekanych, okrągłych, dwuwypukłych tabletek, z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „40” na jednej stronie oraz gładkich na drugiej stronie. Lek TAGRISSO 80 mg ma postać beżowych, powlekanych, owalnych, dwuwypukłych tabletek z wytłoczonym oznaczeniem „AZ” oraz „80” na jednej stronie oraz gładkich na drugiej stronie.

Lek TAGRISSO jest dostępny w blisterach zawierających 30 x 1 tabletek powlekanych, pakowanych w kartonowe pudełka zawierające 3 blistry podzielone po 10 tabletek każdy.

Podmiot odpowiedzialny i Wytwórca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 41 03 7080

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.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **pozwolenie w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.