

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAGRISSO 80 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet 80 mg osimertinibe eşdeğer 95,4 mg osimertinib mesilat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde “AZ” ve “80” baskısı bulunan, diğer yüzü düz, bej, 7.25 x 14.5 mm, oval, bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TAGRISSO, EGFR tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavisinde veya sonrasında progrese olmuş, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) T790M mutasyon pozitifliği tespit edilmiş olan lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

TAGRISSO tedavisi, antikanser tedavilerinin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

TAGRISSO’nun, lokal ileri evre veya metastatik KHDAK tedavisi olarak kullanımını değerlendirirken, EGFR T790M mutasyon durumunun belirlenmesi gerekmektedir. EGFR T790M mutasyon durumu, valide edilmiş bir test yöntemi kullanılarak bir klinik laboratuvar tarafından belirlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, hastalık progresyonuna ya da kabul edilemez toksisiteye kadar günde bir kez 80 mg osimertinibdir.

Eğer bir TAGRISSO dozu unutulursa, bir sonraki doza 12 saatten fazla bir süre olması durumunda doz telafi edilmelidir.

TAGRISSE, her gün aynı vakitte aç veya tok karına alınabilir.

Doz ayarlamaları

Bireysel güvenlik ve tolerabiliteye göre dozlanmanın durdurulması ve/veya doz azaltılması gerekebilir.

Doz azaltılması gerekirse doz, günde bir kez 40 mg'ye azaltılmalıdır.

Advers reaksiyonlar/toksisiteler için doz azaltma rehberleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: TAGRISSE için önerilen doz değişiklikleri

Hedef organ	Advers reaksiyon ^a	Doz değişikliği
Pulmoner	İAH/Pnömonit	TAGRISSE kalıcı olarak kesilir
Kardiyak	En az 2 ayrı EKG'de 500 msn'den uzun QTc aralığı	TAGRISSE tedavisine, QTc aralığı 481 milisaniyenin altına inene kadar veya başlangıçtaki değere tekrar ulaşılana kadar (başlangıçtaki değer 481 milisaniye ve üzerinde ise) ara verilmeli, sonrasında ise düşük dozda (40 mg) tekrar başlanmalıdır.
	QTc aralığı uzaması ile birlikte ciddi aritmi bulguları/belirtileri	TAGRISSE kalıcı olarak kesilir
Diğer	Derece 3 veya daha yüksek advers reaksiyon	TAGRISSE 3 hafta süreyle kullanılmaz
	Derece 3 veya daha yüksek advers reaksiyonda, 3 haftalık TAGRISSE bekletmesinden sonra Derece 0-2'ye iyileşme görülürse	TAGRISSE, aynı dozda (80 mg) veya daha düşük bir dozda (40 mg) yeniden başlatılabilir
	Derece 3 veya daha yüksek advers reaksiyonda, 3 haftaya kadar bekletmeden sonra Derece 0-2'ye iyileşme görülmezse	TAGRISSE kalıcı olarak kesilir

^a Not: Klinik advers olayların şiddeti, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) versiyon 4.0 tarafından derecelendirilmiştir.

EKG: Elektrokardiyogram; QTc: Kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı; İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

Uygulama şekli:

Bu tıbbi ürün oral yoldan kullanılır. Tablet, bütün olarak suyla yutulmalıdır ve ezilmemeli, bölünmemeli veya çiğnenmemelidir.

Hasta tableti yutamıyorsa, tablet öncelikle 50 ml karbonat içermeyen su içinde dağıtılabilir. Ezmeden suya atılmalı, dağılana kadar karıştırılmalı ve hemen yutulmalıdır. Herhangi bir kalıntının kalmadığından emin olmak için bardağa ek olarak 50 ml su eklenmeli ve sonrasında hemen içilmelidir. Başka bir sıvı eklenmemelidir.

Nazogastrik tüp ile uygulama gerekiyorsa, yukarıdaki ile aynı işlem uygulanmalı ancak ilk dağıtma için 15 ml ve kalıntı yıkaması için 15 ml hacimleri kullanılmalıdır. Ortaya çıkan 30 ml sıvı, nazo-gastrik tüp imalatçısının talimatlarına göre ve uygun yıkama suyu ile uygulanmalıdır. Dispersiyon ve kalıntılar, tabletlerin suya eklenmesinden sonraki 30 dakika içinde uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hastanın yaşı, vücut ağırlığı, cinsiyeti, etnik kökeni ve sigara içme durumuna göre dozaj ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Özel olarak karaciğer yetmezliğinin osimertinib farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendiren klinik çalışmalar yapılmamıştır. Hafif karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin $\leq$ normalin üst sınırı (ULN) ve aspartat aminotransferaz (AST) $>$ ULN ya da toplam bilirubin $>1,0$ ila $1,5 \times$ ULN aralığında ve herhangi bir AST) ya da orta düzeyde karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin $1,5$ ila $3 \times$ ULN aralığında ve herhangi bir AST) olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir ancak bu hastalara TAGRISSO uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu tıbbi ürünün güvenliliği ve etkililiği, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda gösterilmemiştir. Ek veriler elde edilene kadar, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği

Özel olarak böbrek yetmezliğinin osimertinib farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendiren klinik çalışmalar yapılmamıştır. Hafif, orta ya da şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Bu tıbbi ürünün güvenliliği ve etkililiği, son dönem böbrek hastalığı [Cockcroft ve Gault denklemiyle hesaplanan kreatinin klirensi (CLcr) <15 ml/dk] olan veya diyalize giren hastalarda gösterilmemiştir. Şiddetli ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

TAGRISSO'nun güvenliliği ve etkililiği, 18 yaş altı çocuklarda ve adölesanlarda gösterilmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

Hastanın yaşı, vücut ağırlığı, cinsiyeti, etnik kökeni ve sigara içme durumuna göre dozaj ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Sarı Kantaron otu (St. John's Wort), TAGRISSO ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

EGFR T790M mutasyon durumunun değerlendirilmesi

TAGRISSO'nun, lokal olarak ileri evre veya metastatik KHDAK tedavisi olarak kullanımını değerlendirirken, EGFR T790M mutasyon durumunun belirlenmesi önemlidir. Bir doku numunesinden elde edilmiş bir tümör DNA'sı ya da bir plazma numunesinden elde edilmiş

dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) kullanılarak, valide edilmiş bir test gerçekleştirilmelidir.

Tümör kaynaklı DNA'nın (bir doku ya da bir plazma örneğinden) T790M mutasyon durumunun saptanması için gösterilen yarar ile yalnızca sağlam, güvenilir ve hassas testler kullanılmalıdır.

T790M mutasyon durumunun, doku-kaynaklı veya plazma-kaynaklı test ile pozitif olarak belirlenmesi, TAGRISSO tedavisine uygunluğu gösterir. Ancak plazma-kaynaklı ctDNA testi kullanılırsa ve sonuç negatif ise, plazma-kaynaklı test kullanıldığında görülebilen yanlış negatif sonuçlar potansiyeli nedeniyle mümkün olduğunda doku testi ile tekrarlanması önerilir.

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)

Klinik çalışmalarda TAGRISSO tedavisi alan hastalarda şiddetli, hayatı tehdit eden veya fatal İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH) ya da İAH-benzeri advers reaksiyonlar (örn., pnömonit) gözlenmiştir. Çoğu vakada tedavi kesildiğinde advers olaylarda gerileme veya iyileşme görülmüştür. Geçmişte İAH, ilaca bağlı İAH, steroid tedavisi gereken radyasyon pnömoniti tıbbi öyküsü ya da klinik olarak aktif İAH'ye ilişkin herhangi bir kanıt bulunan hastalar, klinik çalışmalardan hariç tutulmuştur (bkz. bölüm 4.8).

İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH) ya da İAH-benzeri advers reaksiyonlar (örn., pnömonit) AURA çalışmalarında TAGRISSO alan 833 hastanın %3.5'inde bildirilmiş ve %0,6'sında fatal olmuştur. İAH insidansı Japon etnik kökeni olan hastalarda %8.2, Asyalı etnik kökeni olan hastalarda %1, 9 ve Asyalı olmayan hastalarda %2,9 olmuştur (bkz. bölüm 4.8).

Akut başlangıçlı ve/veya pulmoner belirtilerinde (dispne, öksürük, ateş) açıklanamayan kötüleşme olan hastaların tümünde, İAH'yi dışlamak için dikkatli değerlendirme yapılmalıdır. Bu tıbbi ürünle tedavi, bu belirtilerin araştırılması sürecinde durdurulmalıdır. İAH tanısı konursa, TAGRISSO kalıcı olarak kesilmeli ve gereken uygun tedavi başlatılmalıdır.

QTc aralığı uzaması

TAGRISSO tedavisi alan hastalarda QTc aralığı uzaması görülmektedir. QTc aralığı uzaması, ventriküler taşiaritmi (örn., torsades de pointes) veya ani ölüm riskinin artmasına neden olabilir. AURAex ya da AURA2'de bildirilen aritmik olay olmamıştır (bkz. bölüm 4.8). Dinlenme durumundaki elektrokardiyogramında (EKG) ölçülen şekilde ritim ve iletimde klinik olarak önemli anomalileri (örn., 470 ms'den uzun QTc aralığı) olan hastalar bu çalışmalardan hariç tutulmuştur (bkz. bölüm 4.8).

Mümkünse, osimertinin konjenital uzun QT sendromu olan hastalar kullanımından kaçınmak gerekir. Konjestif kalp yetmezliği, elektrolit anomalileri olan ya da QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler kullanan hastalarda periyodik elektrokardiyogram (EKG) ve elektrolit izlemi dikkate alınmalıdır. En az 2 ayrı EKG'de 500 msn'den uzun QTc aralığı gelişen hastalarda, QTc aralığı 481 msn'nin altına düşene ya da başlangıç QTc aralığı 481 msn'ye eşit veya bundan uzunsa başlangıca dönüş görülene kadar tedavi bekletilmeli, daha sonra ise Tablo 1'de anlatılan şekilde azaltılmış dozda TAGRISSO'ya devam edilmelidir. Osimertinin, aşağıdakilerden herhangi biriyle birlikte QTc aralığı uzaması gelişen hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir: Torsade de pointes, polimorfik ventriküler taşikardi, ciddi aritmi bulguları/belirtileri.

Kalp kasılmasında değişiklikler

Klinik çalışmalarda Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (LVEF), %10'a eşit ya da daha fazla azalmış ve TAGRISSO ile tedavi edilen ve başlangıçta ve en az bir takip LVEF değerlendirmesi yapılmış olan hastaların %4.0'ünde (26/655) %50'inin altına düşmüştür. Mevcut klinik çalışma verilerine dayanarak kalp kasılması üzerindeki değişiklik etkileri ile TAGRISSO arasında nedensel bir ilişki ortaya konmamıştır. Kardiyak risk faktörleri bulunan hastalarda ve LVEF'i etkileyebilecek koşullara sahip olanlarda, başlangıçta ve tedavi sırasında LVEF değerlendirmesi de dahil olmak üzere kardiyak takip yapılması düşünülmelidir. Tedavi sırasında anlamlı kardiyak belirtiler/semptomlar gelişen hastalarda LVEF değerlendirmesi de dahil olmak üzere kardiyak takip dikkate alınmalıdır.

Keratit

AURA çalışmalarında TAGRISSO ile tedavi edilen 833 hastanın %0.7'sinde (n=6) keratit bildirilmiştir. Akut ya da kötüleşen göz enflamasyonu, lakrimasyon, ışığa duyarlılık, bulanık görme, göz ağrısı ve/veya gözde kızarma gibi keratiti düşündüren belirti ve semptomları olan hastalar derhal bir oftalmoloji uzmanına gönderilmelidir (bkz. bölüm 4.2 Tablo 1).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

Güçlü CYP3A4 indükleyiciler, osimertinin maruziyetini azaltabilir. Osimertinin, meme kanseri direnç protein (BCRP) substratlarının maruziyetini artırabilir.

Osimertinin plazma konsantrasyonlarını arttırabilen etkin maddeler

In vitro çalışmalarda, osimertinin Faz I metabolizmasının ağırlıklı olarak CYP3A4 ve CYP3A5 aracılığıyla olduğu gösterilmiştir. Hastalarda yapılan bir klinik farmakokinetik çalışmasında, günde iki kez 200 mg itrakonazol (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte uygulamanın osimertinin maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır (eğri altındaki alan (AUC) %24 artmış ve C_{maks} %20 azalmıştır). Bu nedenle CYP3A4 inhibitörlerinin, osimertinin maruziyetini etkileme ihtimali düşüktür. Başka katalizleyici enzim tanımlanmamıştır.

Osimertinin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen etkin maddeler

Hastalarda yapılan bir klinik çalışmada, rifampisin (21 gün boyunca günlük 600 mg) ile birlikte uygulanan osimertinin kararlı durum EAA'sı, %78 azalmıştır. Benzer şekilde AZ5104 metabolitine maruziyet, EAA için %82 ve C_{maks} için %78 azalmıştır. Güçlü CYP3A indükleyicilerinin (örn., fenitoin, rifampisin ve karbamazepin) TAGRISSO ile birlikte kullanımından kaçınılması önerilir. Orta dereceli CYP3A4 indükleyicileri (örn., bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) de osimertinin maruziyetini azaltabilir ve dikkatli kullanılmalıdır ya da mümkünse birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Bir TAGRISSO doz ayarlaması önermek için klinik veri mevcut değildir. Sarı Kantaron otu ile birlikte kullanım kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Gastrik asit azaltıcı etkin maddelerin osimertinin üzerindeki etkisi

Bir klinik farmakokinetik çalışmasında, omeprazol ile birlikte uygulama, osimertinin

maruziyetlerinde klinik olarak önemli değişikliklere yol açmamıştır. Gastrik pH değiştirici ajanlar, TAGRISSO ile birlikte herhangi bir kısıtlama olmadan kullanılabilir.

Plazma konsantrasyonları TAGRISSO nedeniyle değişebilecek etkin maddeler

In vitro çalışmalara göre, osimertinib BCRP taşıyıcılarının yarışmalı inhibitörüdür.

Bir klinik farmakokinetik (FK) çalışmasında, TAGRISSO'nun rosuvastatin (duyarlı BCRP substratı) ile birlikte kullanılması rosuvastatinin EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %35 ve %72 arttırmıştır. Dağılımı BCRP'ye bağlı ve terapötik indeksi dar olan ilaçları eş zamanlı kullanan hastalar, TAGRISSO kullanırken eş zamanlı kullanılan ilacın maruziyet artışından kaynaklanabilecek tolerabilite değişikliği bulguları açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Bir klinik FK çalışmasında, TAGRISSO'nun simvastatin (duyarlı CYP3A4 substratı) ile birlikte kullanılması simvastatinin EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %9 ve %23 azaltmıştır. Bu değişiklikler küçüktür ve klinik anlama sahip olma ihtimalleri düşüktür. CYP3A4 substratları ile klinik FK etkileşimleri olasılığı düşüktür. CYP3A4 dışında Pregnan X Reseptörü (PXR) ile regüle edilen enzim etkileşimleri çalışmamıştır. Hormonal kontraseptiflere maruziyet azalması riski hariç tutulamaz.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık potansiyeline sahip kadınlara, TAGRISSO kullanırken gebe kalmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Hastalara, bu tıbbi ürün ile tedavinin tamamlanmasından sonra aşağıdaki süreler boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir: kadınlar için en az 2 ay ve erkekler için en az 4 ay. Hormonal kontraseptiflerin maruziyet düzeyinde azalma riski hariç tutulmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda osimertinib kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır ya da sınırlı miktardır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin (embriyoletalite, azalmış fetal gelişme ve neonatal ölüm) bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Etki mekanizmasına ve klinik öncesi verilere göre osimertinib, gebe kadınlara uygulandığında fetal hasara yol açabilir.

TAGRISSO kadının klinik durumu osimertinib tedavisini gerekli kılmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Osimertinibin veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Osimertinibin veya metabolitlerinin hayvan sütüne geçmesine ilişkin bilgiler yetersizdir. Ancak osimertinib ve metabolitleri, emzirilen yavruarda tespit edilmiştir ve yavru büyümesi ve sağkalımı üzerindeki advers etkiler görülmüştür (bkz. bölüm 5.3). Emzirilen çocuğa olan risk hariç tutulamaz. TAGRISSO tedavisi sırasında emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

TAGRISSO'nun insan fertilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur. Hayvan çalışmalarının sonuçları, osimertinin erkek ve kadın üreme organları üzerinde etkileri olduğunu ve fertilitayı bozabileceğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TAGRISSO'nun, araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur ya da var olan etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Daha önce bir EGFR TKI ile tedavi edilmiş EGFR T790M mutasyonu pozitif KHDAK hastalarında yapılan çalışmalar.

Aşağıda tanımlanan veriler, daha önce EGFR TKI tedavisi almış, EGFR T790M mutasyonu pozitif küçük hücreli olmayan akciğer kanseri bulunan 690 hastada TAGRISSO maruziyetini yansıtmaktadır. Bu hastalar bir randomize Faz 3 çalışmada (AURA3 – sadece ikinci basamak) ve 2 tek-kollu çalışmada (AURAex ve AURA2 – ikinci basamak ya da daha fazla) günde 80 mg dozunda TAGRISSO almıştır. AURA3'de medyan tedavi süresi TAGRISSO kolundaki hastalarda (n=279) 8.1 ay ve kemoterapi kolundaki hastalarda (n=136) 4.2 ay olmuştur. Birleştirilmiş Faz 2 çalışmalarındaki hastaların çoğu önceden yoğun tedavi almıştır: %68'i daha önce en az 2 tedavi rejimi almış ve %46'sı daha 3 ya da daha fazla tedavi basamağı geçirmiştir. EGFR-TKI tedavisine ek olarak hastaların yaklaşık üçte ikisi (%63) daha önce platinyum bazlı kemoterapi almıştır. AURAex ve AURA2'de çalışma tedavisinin genel medyan süresi 13 ay olmuştur (N=411).

Çoğu advers reaksiyonu şiddeti Derece 1 veya 2'ydi. En yaygın bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR) diyare (%44) ve döküntüydü (%41). İki çalışma genelinde derece 3 ve derece 4 advers olaylar sırasıyla %26 ve %2'ydi. Günde bir kez 80 mg TAGRISSO tedavisi alan hastalarda, advers reaksiyonlar nedeniyle doz azaltması hastaların %2,3'ünde yapıldı. Advers reaksiyonlar veya anormal laboratuvar parametreleri nedeniyle bırakma %6,5 oranındaydı.

Geçmişinde bir İAH, ilaç kaynaklı İAH, steroid tedavisi gerektiren radyasyon pnömoniti öyküsü olan ya da klinik açıdan aktif herhangi bir İAH kanıtı olan hastalar klinik çalışmalardan çıkarılmıştır. İstirahat elektrokardiyogramında (EKG) ölçüldüğü üzere klinik açıdan önemli ritim ve ileti anormallikleri olan hastalar (örn. 470 ms'den fazla QTc aralığı) bu çalışmalardan çıkarılmıştır. Hastalar tarama sırasında ve daha sonra 12 haftada bir LVEF açısından değerlendirilmiştir.

Advers reaksiyonların listesi

Aşağıda, advers reaksiyonlar sıklık kategorilerine göre dağıtılmış, mümkün olduğunda daha önce tedavi almış ve AURA3, AURAex ve AURA 2 çalışmalarında günde 80 mg dozunda TAGRISSO almış olan EGFR T790M mutasyonu pozitif 690 hastadan elde edilen bir birleşik veri setinde karşılaştırılabilir advers olay bildirimi insidansına dayanmıştır.

Advers reaksiyonlar MedDRA'daki sistem organ sınıfına (SOC) göre verilmiştir. Her sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları, en sık olan reaksiyonlar başta olacak şekilde

sıklıklarına göre sıralanmıştır. Her bir sıklık gruplaması içerisinde advers reaksiyonlar azalan ciddiye sırasinda sunulmaktadır. Ek olarak her advers reaksiyon için ilgili sıklık kategorisi CIOMS III kurallarına dayalıdır ve aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\leq 1/10$); yaygın ($\leq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\leq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\leq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Aşağıdaki veriler, en az bir doz TAGRISSO almış olan hastalarda AURAex (Faz II), AURA 2 ve AURA3 çalışmalarında saptanan advers reaksiyonları özetlemektedir.

AURA^a çalışmalarında bildirilen advers reaksiyonlar

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın^b: İnterstisyel akciğer hastalığı^c (%3.2)^d (%1.3'ü derece 3 veya 4'den yüksek)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın^b: Diyare (%44) (%1.0'ı derece 3 veya 4'den yüksek), stomatit (%15) (derece 3 veya 4'den yüksek yoktur)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Keratit^e (%0.9) (derece 3 veya 4'den yüksek yoktur)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın^b: Döküntü^e (%41) (%0,7'si derece 3 veya 4'den yüksek), cilt kuruluğu^f (%29) (derece 3 veya 4'den yüksek yoktur), paronishi^g (%27) (derece 3 veya 4'den yüksek yoktur), kaşıntı (%145) (derece 3 veya 4'den yüksek yoktur)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: QTc aralığı uzaması^j (%0.7)

Bulgular (CTCAE derece kaymalar şeklinde sunulan test sonuçlarına dayalı bulgular)

Çok yaygın^b: Trombosit sayısında azalm^k(%54) (% 2,1'i derece 3 veya 4'den yüksek), lökosit azalması^k (%66) (% 2,4'ü derece 3 veya 4'den yüksek), nötrofil azalması^k (%32) (%4,3'ü derece 3 veya 4'den yüksek)

^a Veriler, Faz 3 (AURA 3) ve Faz 2 (AURA-ex ve AURA 2) çalışmalarının kümülatif verileridir; yalnızca en az bir doz TAGRISSO alan hastalardaki olaylar özetlenmiştir.

^b CIOMS tanımlayıcı/genel sıklık (tüm CTCAE dereceleri); Ulusal Kanseri Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri, versiyon 4.0.

^c Kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: İnterstisyel akciğer hastalığı ve pnömonit.

^d 4 CTCAE derece 5 olay (fatal) bildirilmiştir.

^e Kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: Keratit, punkt keratit, korneal erozyon, korneal epitelyum defekti, kornea defekt

^f Döküntü AO'lar için kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: Döküntü, yaygın döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, papüler döküntü, püstüler döküntü, eritem, follikülit, akne, dermatit ve akneiform dermatit.

^g Kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: Cilt kuruluğu, cilt fissürleri, kseroz, egzema

^h Kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: Tırnak yatağı

bozukluğu, tırnak yatağı inflamasyonu, tırnak yatağı hassasiyeti, tırnakta renk değişimi, tırnak
bozukluğu, tırnak toksisitesi, tırnak distrofisi, tırnak enfeksiyonu, tırnak bombelenmesi,
onikoliz, onikomadez, paronişi.

ⁱ Kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: kaşıntı, genel
kaşıntı, gözkapaklığı kaşıntısı

^j QTcF uzaması >500 msn olan hastaları temsil etmektedir.

^k Bildirilen advers olayların değilen, laboratuvar bulgularının insidansını temsil etmektedir.

AURA3^a çalışmasındaki AİR'ler aşağıda tablolanmıştır.

Tablo 2. AURA3^a çalışmasındaki AİR'ler

MedDRA SOC	TAGRISSO genel sıklık (N=279)		Kemoterapi (Pemetreksed/Sisplatin ya da Pemetreksed/Karboplatin) genel sıklık (N=136)	
National Cancer Institute (NCI) Derecesi	Herhangi bir Derece (%)	Derece 3 ya da üzeri (%)	Herhangi bir Derece (%)	Derece 3 ya da üzeri (%)
MedDRA Tercih Edilen Terim				
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar				
İnterstisyel akciğer hastalığı ^{b,c}	3.6	0.4	0.7	0.7
Göz hastalıkları				
Keratin ^d	1.1	0	0.7	0
Gastrointestinal hastalıkları				
Diyare	41	1.1	11	1.5
Stomatit	15	0	15	1.5
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları				
Döküntü ^e	34	0.7	5.9	0
Cilt kuruluğu ^f	23	0	4.4	0
Paronişi ^g	22	0	1.5	0
Kaşıntı ^h	13	0	5.1	0
Araştırmalar QTc aralığı uzaması ⁱ	1.4	0	0.7	0
Bulgular CTCAE dereceli kaymalar olarak sunulan test sonuçlarına dayanan				
Trombosit sayısında azalma ^j	46	0.7	48	7.4
Lökosit azalması ^k	61	1.1	75	5.3
Nötrofil azalması ^j	27	2.2	49	12

^a Veriler, AURA 3 çalışmasının kümülatif verileridir; yalnızca en az bir doz TAGRISSO alan
hastalardaki olaylar özetlenmiştir.

^b Kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: İnterstisyel
akciğer hastalığı ve pnömonit.

^c 1 CTCAE derece 5 olay (fatal) bildirilmiştir.

^d Kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: Keratin,
punktat keratin, korneal erozyon, korneal epitelyum defekti, kornela defekt

^e Döküntü AO'lar için kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları
içerir: Döküntü, yaygın döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülo-papüler

döküntü, papüler döküntü, püstüler döküntü, eritem, follikülit, akne, dermatit ve akneiform dermatit.

^f Kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: Cilt kuruluğu, cilt fissürleri, kseroz, egzema

^g Kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: Tırnak yatağı bozukluğu, tırnak yatağı inflamasyonu, tırnak yatağı hassasiyeti, tırnakta renk değişimi, tırnak bozukluğu, tırnak distrofisi, tırnak enfeksiyonu, tırnak bombelenmesi, onkoliz, onikomadez, paronişi.

^h Kümelenendirilmiş terimler dahilinde aşağıdaki şekilde bildirilen olguları içerir: kaşıntı, genel kaşıntı, gözkapığı kaşıntısı

ⁱ QTcF uzaması >500 msn olan hastaları temsil etmektedir.

^j Bildirilen advers olayların değilen, laboratuvar bulgularının insidansını temsil etmektedir.

Tek-kollu Faz 2 AURAex ve AURA2 çalışmalarındaki güvenlilik bulguları, genellikle AURA3 TAGRISSO kolunda gözlemlenenlerle uyumlu olmuştur. İlave ya da beklenmedik toksisiteler gözlenmemiş ve advers olaylar, tip, şiddet ve sıklık açısından benzer bulunmuştur.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)

AURA çalışmalarında İAH insidansı Japon etnik kökeni olan hastalarda %8,2, Japon-dışı Asyalı etnik kökeni olan hastalarda %1,9 ve Asyalı olmayan hastalarda %2,49 olmuştur. İAH veya İAH-benzeri advers reaksiyonların başlangıcına kadar geçen medyan süre 2,8 ay olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

QTc aralığı uzaması

AURA çalışmalarında TAGRISSO 80 mg ile tedavi edilen 833 hastanın %0.7'sinde (n=6) 500 ms'n'den uzun QTc olduğu bulunmuştur ve hastaların %2.9'unda (n=24) başlangıç QTc'sine göre 60 ms'n'den fazla artış görülmüştür. TAGRISSO ile yapılan bir farmakokinetik analizde, QTc aralığı uzamasında konsantrasyona bağımlı bir artış predikte edilmiştir. AURA çalışmalarında QTc ile ilişkili aritmiler bildirilmemiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Gastrointestinal etkiler

AURA çalışmalarında,% 36.8'i 1. sınıf olaylar,% 5.5'i 2. sınıf ve% 1.0'ı 3. sınıf olan hastaların% 43.5'inde ishal bildirilmiştir; Hiçbir 4. Sınıf veya 5. Sınıf olay bildirilmedi. Hastaların% 0.3'ünde doz azaltımı,% 0.7'sinde doz kesilmesi gerekiyordu. Bir olay (% 0.1) kesilmesine yol açtı. AURA3'te başlanmanın ortanca süresi 22 gündü ve 2. derece olayların medyan süresi 5.5 gündü.

Geriatrik popülasyon

AURA3'de (N=279) hastaların %41'i 65 yaş ve üzerinde olmuştur, bunların %15'i ise 75 yaş ve üzerinde olmuştur. Daha genç (<65) olgulara kıyasla daha fazla sayıda ≤65 yaşında olguda, çalışma ilacı doz değişikliğine (durdurma veya azaltma) neden olan advers olay bildirilmiştir (%4.2'ye karşı %5.3). Bildirilen advers olayların tipleri yaştan bağımsız olarak benzerdir. Yaşlı hastalarda, daha genç hastalara kıyasla daha fazla Derece 3 veya daha yüksek advers reaksiyon bildirilmiştir (%2.4'e karşı %5.3). Bu olgular ve daha genç olgular arasında etkililik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir. AURA Faz 2 çalışmalarının analizinde tutarlı bir güvenlilik ve etkililik sonucu tablosu gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

TAGRISSO klinik çalışmalarda, doz sınırlayıcı toksisiteler olmadan günlük 240 mg'ye kadar TAGRISSO tedavisi alan hastalar sınırlı sayıda olmuştur. Bu çalışmalarda, 160 ve 240 mg günlük TAGRISSO dozları ile tedavi edilen hastalarda, 80 mg doza kıyasla bir grup tipik EGFR-TKI'ya bağlı AO'nun (esasen diyare ve cilt döküntüsü) sıklığında ve şiddetinde artış görülmüştür. İnsanlarda kazara doz aşımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Tüm olgular, yanlılıkla fazladan bir tane günlük TAGRISSO dozu alan izole hasta durumları olmuştur ve herhangi bir klinik sonuç görülmemiştir.

TAGRISSO doz aşımı durumunda özgün bir tedavi yoktur. Doz aşımından şüphelenilmesi durumunda TAGRISSO bekletilmeli ve semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri;
ATC kodu: L01XE35.

Etki mekanizması

Osimertinib bir Tirozin kinaz İnhibitörüdür (TKI). Duyarlılaştırıcı mutasyonlar (EGFRm) ve TKI-direnç mutasyonu T790M taşıyan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörlerinin (EGFR) geri dönüşümsüz inhibitörüdür.

Farmakodinamik etkiler

İn vitro çalışmalarda osimertinibin, tamamı klinik olarak geçerli EGFR duyarlılaştırıcı mutasyonu ve T790M mutasyonu olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHK) hücre dizisi aralığında EGFR'ye karşı yüksek potensi ve inhibitör aktivitesi olduğu gösterilmiştir (belirgin IC₅₀'ler 6 nM ila 54 nM arasında, fosfo-EGFR'ye karşı). Bu, hücre büyümesinde inhibisyona neden olur ancak doğal-tip hücre dizilerinde EGFR'ye karşı anlamlı düzeyde daha az aktivite gösterir (belirgin IC₅₀'ler 480 nM ila 1,8 µM arasında, fosfo-EGFR'ye karşı). Osimertinibin *in vivo* oral uygulanması, EGFRm ve T790M KHK ksenograft ve transgenik fare akciğer tümörü modellerinde tümör küçülmesi sağlamıştır.

Kardiyak elektrofizyoloji

TAGRISSO'nun QTc aralığını uzatma potansiyeli, AURA2'de günlük 80 mg osimertinib alan 210 hastada değerlendirilmiştir. Osimertinibin QTc aralıkları üzerindeki etkisini değerlendirmek için tek dozu takiben ve kararlı durumda seri EKG'ler çekilmiştir. Yapılan bir farmakokinetik analizde, 80 mg'nin ilaç-ilişkili QTc aralığı uzatmasının 14 msn ve üst sınırının 16 msn (%90 CI) olduğu predikte edilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Önceden tedavi edilmiş T790M pozitif KHDAK hastaları - AURA3

EGFR TKI tedavisi sırasında ya da tedaviden sonra hastalığı ilerlemiş lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik T790M KHDAK hastalarının tedavisinde TAGRISSO'nun etkililik ve güvenliliği, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir Faz 3 çalışmada (AURA3) ortaya konmuştur. Tüm hastalarda randomizasyondan önce bir merkezi laboratuarda gerçekleştirilen cobas EGFR mutasyonu testiyle belirlenmiş, EGFR T790M mutasyon pozitif KHDAK bulunması gerekmiştir. T790M mutasyonu durumu ayrıca, tarama sırasında elde edilen bir plazma örneğinde ctDNA kullanılarak da değerlendirilmiştir. Birincil etkililik sonucu, araştırmacı tarafından değerlendirilen ilerlemesiz sağkalım (PFS) olmuştur. İlave etkililik sonucu ölçümleri, araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR, DoR ve genel sağkalım (OS) olmuştur.

Hastalar 2:1 (TAGRISSO: platinyum-bazlı ikili kemoterapi) oranında TAGRISSO (n=279) ya da platinyum-bazlı ikili kemoterapi (n=140) almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon etnik yapıya göre (Asyalı ve Asyalı-olmayan) sınıflanmıştır. TAGRISSO kolundaki hastalar, tedaviye intoleransa kadar ya da araştırmacı artık hastanın klinik yarar sağlamadığını belirleyinceye kadar oral olarak günde bir kez 80 mg TAGRISSO almıştır. Kemoterapi, 6 sıklusa kadar her 21 günlük siklusun 1. gününde karboplatin AUC5 ile birlikte pemetreksed 500 mg/m² ya da sisplatin 75 mg/m² ile birlikte pemetreksed 500 mg/m²'den meydana gelmiştir. Dört siklus platinyum bazlı kemoterapiden sonra hastalığında ilerleme olmayan hastalar pemetreksed idame tedavisi alabilmiştir (21 günlük her siklusun 1. gününde pemetreksed 500 mg/m²). Kemoterapi kolunda olup objektif radyoloji ilerleme bulunan hastalara (araştırmacıya göre ve bağımsız merkezi görüntüleme incelemesinde doğrulandığı üzere) TAGRISSO ile tedaviye başlama seçeneği sunulmuştur.

Genel çalışma popülasyonunun başlangıç demografisi ve hastalık özellikleri şu şekilde olmuştur: medyan yaş 62, ≥75 yaş (%15), kadın (%64), beyaz (%32), Asyalı (%65), hiç sigara içmemiş (%68), DSÖ performans durumu 0 ya da 1 (%100). Hastaların yüzde ellidördünde (%54) toraks dışında visceral metastazlar saptanmış, bunların % 34'ü MSS metastazları (başlangıçta, tıbbi öyküde ve/veya daha önceki cerrahide MSS lezyonunun tanımlanması ve/veya MSS metastazları için daha önce radyoterapi) ve %23'ü karaciğer metastazlarını içermiştir. Hastaların %41'inde metastatik kemik hastalığı saptanmıştır.

AURA3, kemoterapi ile karşılaştırıldığında TAGRISSO ile tedavi edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı PFS düzelmesini ortaya koymuştur. Araştırmacı değerlendirmesi ile AURA3'ten elde edilen etkinlik sonuçları Tablo 3'te özetlenmekte ve PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 1'de gösterilmektedir. Bu başlangıç OS analizi anında genel sağkalım verileri olgunlaşmamıştır.

Tablo 3. Araştırmacı değerlendirmesine göre AURA3'ün etkililik sonuçları

Etkililik parametresi	TAGRISSO (N=279)	Kemoterapi (N=140)
<u>Progresyonsuz Sağkalım</u>		
Olay sayısı (% olgunluk)	140 (50)	110 (79)
Medyan, Ay (%95 CI)	10.1 (8.3, 12)	4.4 (4.2, 5.6)
HR (%95 CI); P değeri	0.30 (0.23, 0.41); P değeri < 0.001	
<u>Genel Sağkalım¹</u>		
Ölüm sayısı (% olgunluk)	69 (24.7)	40 (28.6)

Medyan OS, Ay (%95 CI)	NC (20.5,NC)	NC (20.5,NC)
HR (%95 CI); P değeri	0.72 (0.48,1.09); P değeri = 0.121	
Objektif Yanıt Oranı²		
Yanıtların sayısı, Yanıt Oranı (%95 CI)	197 %71 (65, 76)	44 %31 (24, 40)
Olasılık oranı (%95 CI); P değeri	5.4 (3.5, 8.5); P değeri < 0.001	
Yanıt Süresi (DoR)²		
Medyan, Ay (%95 CI)	9.7 (8.3, 1.16)	4.1 (3.0, 5.6)

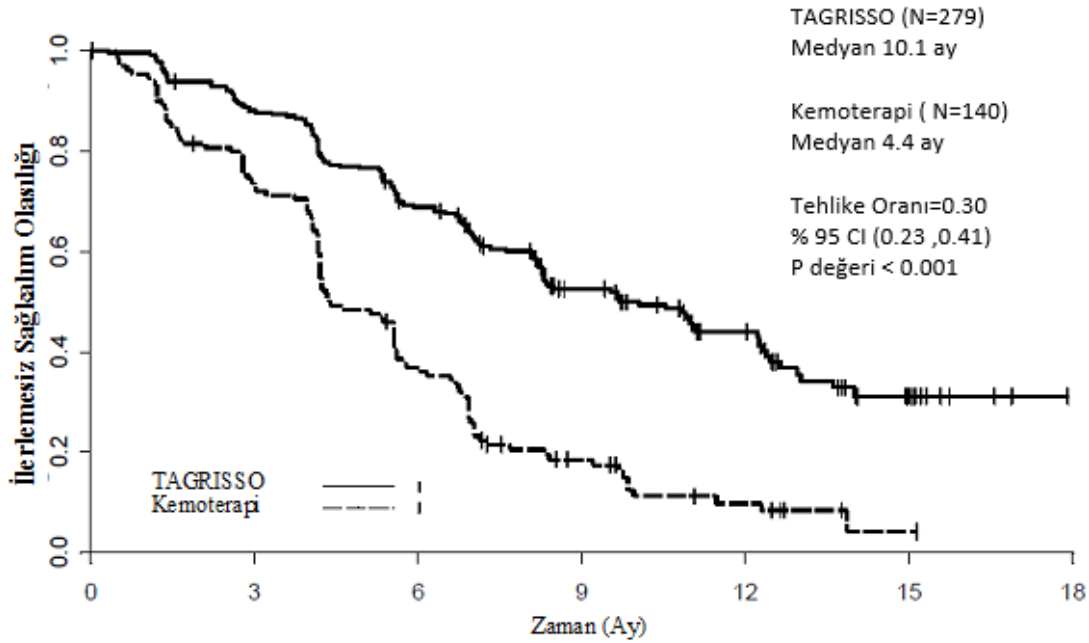
HR=Risk Oranı; CI = Güven aralığı

Tüm etkililik sonuçları RECIST araştırmacı değerlendirmesine dayanmaktadır.

¹ OS'nin ilk analizi, PFS'nin birincil analizinden yaklaşık 4 ay sonra gerçekleştirildi. OS analizi, çapraz geçişin potansiyel olarak karıştırıcı etkileri için ayarlanmamıştır (Kemoterapi kolunda 94 [% 67] hasta daha sonra osimertinib tedavisi aldı)

² Araştırmacı değerlendirmesi ile ORR ve DoR sonuçları, Kör Bağımsız Merkez İnceleme (BİCR) yoluyla rapor edilenlerle tutarlıdır; BICR değerlendirmesi ile ORR, osimertinib kolunda % 64.9 [% 95 CI: 59.0, 70.5] , kemoterapi kolunda % 34.3 [% 95 CI: 26.5, 42.8]; BICR değerlendirmesi ile DoR, osimertinib kolunda 11.2 ay (% 95 CI: 8.3, NC) ve kemoterapi kolunda 3.1 ay (% 95 CI: 2.9, 4.3) idi.

Şekil 1. AURA3'de araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere İlerlemesiz Sağkalım için Kaplan –Meier eğrileri



Risk altındakilerin sayısı

TAGRISSO	279	240	162	88	50	13	0
Kemoterapi	140	93	44	17	7	1	0

Körleştirilmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) aracılığıyla bir PFS duyarlılık analizi yürütülmüş ve kemoterapi ile 4.2 aya karşı TAGRISSO ile 11.0 aylık bir medyan PFS ortaya koymuştur. Bu analiz, araştırmacının değerlendirme gözlemleriyle tutarlı bir tedavi etkisini ortaya koymuştur (HR 0.28; %95 CI; 0.20, 0.38).

Etnik yapı, yaş, cinsiyet, sigara geçmişi, çalışmaya girişte MSS metastazı durumu EGFR mutasyonu (Ekson 19 delesyonu ve L858R) ve bir EGFR-TKI ile birinci basamak tedavi süresi de dahil olmak üzere analiz edilmiş tüm önceden tanımlı alt-gruplarda tutarlı biçimde

kemoterapi alanlara kıyasla TAGRISSO alan hastalar lehine 0.50'den az HR'lerle birlikte klinik açıdan anlamlı PFS iyileşmeleri gözlenmiştir.

AURA3 çalışmasında MSS metastazları etkililik verileri

Çalışma tedavisinin başlamasından en az 4 hafta önce steroid gerektirmeyen asemptomatik, kararlı beyin metastazı olan hastalar çalışmada randomize edildi. Başlangıçtaki beyin taramasında MSS metastazları saptanan 116/419 (%28) hastalık alt-grupta RECIST v1.1 ile MSS etkililiğinin BICR değerlendirmesi Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. AURA3'de başlangıçtaki beyin taramasında MSS metastazları olan hastalarda BICR ile MSS etkililiği

Etkililik parametresi	TAGRISSO	Kemoterapi
MSS Objektif Yanıt Oranı¹		
MSS yanıt oranı % (n/N) (%95 CI)	%70 (21/30) (51, 85)	%31 (5/16) (%11, %59)
Olasılık oranı (%95 CI); P değeri	5.1 (1.4, 21); 0.015	
MSS Yanıt Süresi²		
Medyan, Ay (%95 CI)	8.9 (4.3, NC)	5.7 (NC, NC)
MSS Hastalık kontrol oranı		
Hastalık kontrolü sayısı MSS hastalık kontrolü oranı	%87 (65/75) (77, 93)	%68 (28/41) (52, 82)
Olasılık oranı (%95 CI); P değeri	3 (1.2, 7.9); 0.021	
MSS progresyonsuz sağkalım	N=75	N=41
Olayların sayısı (% olgunluk)	19 (25)	16 (39)
Medyan, Ay (%95 CI)	11.7 (10, NC)	5.6 (4.2, 9.7)
HR (%95 CI); P değeri	0.32 (0.15, 0.69); 0.004	

¹Yanıt açısından değerlendirilebilir popülasyonda RECIST v1.1'e göre BICR ile belirlenen MSS Objektif Yanıt Oranı ve Yanıt Süresi (başlangıçta BICR ile ölçülebilir MSS lezyonları) TAGRISSO için n=30 ve Kemoterapi için n=16

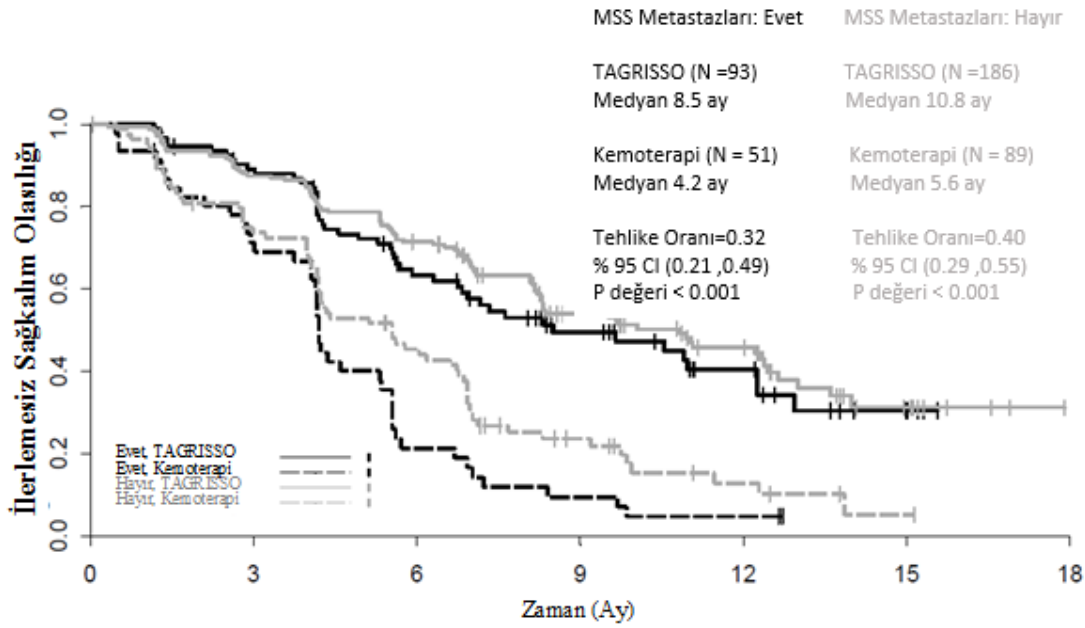
² Sadece hasta yanıtına dayanmaktadır; DoR ilk belgelenmiş yanıt tarihinden (tam yanıt ya da kısmi yanıt) ilerleme ya da ölüm olayına kadar olan süre şeklinde tanımlanır; DCR yanıt bulunan (tam yanıt ya da kısmi yanıt ya da > 6 hafta stabil hastalık) hastaların oranı şeklinde tanımlanır.

³ MSS Progresyonsuz Sağkalım RECIST v1.1'e göre BICR ile tam analiz seti popülasyonunda belirlenir (başlangıçta BICR ile ölçülebilen ve ölçülemeyen MSS lezyonları) TAGRISSO için n=75 ve Kemoterapi için n=41

HR < 1 TAGRISSO lehinedir.

AURA3'de, çalışmaya girişte MSS metastazları durumuna dayanan önceden tanımlanmış bir PFS alt-grubu oluşturulmuş ve Şekil 2 'de gösterilmiştir.

Şekil 2. Çalışmaya girişte MSS metastazlarına göre araştırmacı tarafından değerlendirilen genel PFS; AURA3’de Kaplan-Meier grafiği (tam analiz seti)



AURA3, çalışmaya girişte MSS metastazı durumundan bağımsız olarak, kemoterapi alanlara kıyasla TAGRISSO alan hastalarda PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamıştır.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar

Hasta tarafından bildirilen semptomlar ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQL), EORTC QLQ-C30 ve akciğer kanseri modülü (EORTC QLQ-LC13) kullanılarak elektronik olarak toplanmıştır. LC13, başlangıçta ilk 6 hafta için haftada bir kez ve ardından ilerlemeden önce ve sonra 3 haftada bir uygulanmıştır. C30, ilerlemeden önce ve sonra 6 haftada bir uygulanmıştır.

Anahtar akciğer kanseri semptomlarının analizi

TAGRISSO, Tablo 5’te gösterildiği gibi randomizasyondan 6 aya kadar olan zaman sürecinde önceden belirlenmiş 5 birincil PRO semptomu için (iştah kaybı, öksürük, göğüs ağrısı, dispne ve yorgunluk) başlangıca göre ortalama değişimde kemoterapiye karşı istatistiksel açıdan anlamlı fark ortaya koyarak, kemoterapiye kıyasla hasta tarafından bildirilen akciğer kanseri semptomlarını iyileştirmiştir.

Tablo 5. Karışık Model Tekrarlanan Ölçümler – Anahtar akciğer kanseri semptomları – kemoterapi ile karşılaştırıldığında TAGRISSO hastalarında başlangıca göre ortalama değişim

	İştah kaybı		Öksürük		Göğüs ağrısı		Dispne		Yorgunluk	
Kollar	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)	TAGRISSO (279)	Kemoterapi (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Düzeltilmiş ortalama	-5.51	2.73	-12.22	-6.69	-5.15	0.22	-5.61	1.48	-5.68	4.71
Hesaplanan fark (%95 CI)	-82.4 (-12.88, 3.60)		-5.53 (-8.89, -2.17)		-5.36 (-8.30, -2.53)		-7.90 (-9.86, -4.43)		-10.39 (-14.55, -6.23)	
p değeri	p < 0.001		p=0.01		p<0.001		p<0.001		p<0.001	

Bir karışık Model Tekrarlanan Ölçüm (MMRM) analizinden elde edilen düzeltilmiş ortalama ve hesaplanan farklar. Model, hasta, tedavi, vizit, vizite göre tedavi etkileşimi, başlangıçtaki semptom skoru ve başlangıçtaki semptom skoru-vizit etkileşimini içermiştir ve yapılandırılmamış bir kovaryans matrisi kullanılmıştır.

HRQL ve fiziksel fonksiyon düzelmesi analizi

Çalışma periyodu boyunca kemoterapi ile karşılaştırıldığında TAGRISSO alan hastaların EORTC-C30 anketindeki genel sağlık durumu ve fiziksel fonksiyonda 10 puana eşit ya da daha yüksek klinik açıdan anlamlı düzelmeye ulaşma olasılığı anlamlı biçimde daha fazla olmuştur. Olasılık oranı (OR), genel sağlık durumu: 1.84 (%95 CI 1.09, 3.18, p=0.025); VEYA fiziksel fonksiyon 2.40 (%95 CI 1.33, 4.57, p=0.005).

Önceden tedavi edilmiş T790M pozitif KHDAK hastalar-AURAex ve AURA2

Bir EGFR TKI dahil olmak üzere önceki bir veya daha fazla sistemik tedavilerde progresyon yaşamış EGFR T790M mutasyonu pozitif akciğer kanseri olan hastalarda iki tane tek kollu, açık etiketli klinik çalışma, AURAex (Faz 2 Uzatma kohortu, (n=201)) ve AURA2 (n=210) yürütülmüştür. Tüm hastalarda, tedavi öncesinde bir merkez laboratuvarında gerçekleştirilen cobas EGFR mutasyonu testiyle tanımlanan EGFR T790M mutasyonu pozitif KHDAK'si olması zorunlu kılınmıştır. Tarama sırasında alınan bir plazma örneğinden ctDNA kullanılarak geriye dönük olarak T890M mutasyonu durumu da değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda günde bir kez 80 mg dozda TAGRISSO almıştır. Bu iki çalışmanın birincil etkililik sonuç ölçümü, Kör Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) tarafından RECIST v1.1'e göre değerlendirilen objektif yanıt oranı olmuştur (ORR). İkincil etkililik sonuç ölçümleri arasında Yanıt Süresi (DoR) ve Progresyonsuz Sağkalım (PFS) vardır.

Genel çalışma popülasyonunun (AURAex ve AURA2) başlangıç özellikleri aşağıdaki şekildeydi: medyan yaş 63, hastaların %13'ü ≤75 yaşında, kadın (%68), Beyaz (%36), Asyalı (%60). Tüm hastalar daha önceden en az bir basamak tedavi almıştır. Yüzde 31'i (%31) (N=129) önceden 1 basamak tedavi (yalnızca EGFR-TKI tedavisi) almıştır, %69'u (N=282) önceden 2 ya da daha fazla basamak almıştır. Hastaların yüzde yetmiş ikisi (%72) hiç sigara içmemiştir, Hastaların %100'ünün Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) performans durumu 0 veya 1'di. Hastaların yüzde ellidokuzunda (%59) toraks dışında viseral metastazlar saptanmış, bunların % 39'u MSS metastazları (başlangıçta, tıbbi öyküde ve/veya daha önceki cerrahide MSS lezyonunun tanımlanması ve/veya MSS metastazları için daha önce radyoterapi) ve %29'unda karaciğer metastazlarını içermiştir. Hastaların yüzde kırkyedisinde (%47) metastatik kemik hastalığı saptanmıştır. Medyan takip süresi 12.6 ay olmuştur.

Daha önceden tedavi edilmiş 411 EGFR T790 mutasyon pozitif hastada, Körleştirilmiş Bağımsız Merkezi İncelemeye (BICR) göre toplam ORR %66 (%95 CI: 61,17) olmuştur. BICR'a göre doğrulanmış yanıt bulunan hastalarda medyan DoR 12.5 ay olmuştur (%95 CI: 11.1, NE). AURAex'de BICR'a göre ORR %62 (%95 CI: 55,68) ve AURA2'de %70 (%95 CI: 63,77) olmuştur. Medyan PFS 11.0 ay olmuştur (%95 CI: 9.6, 12.4).

Tedavi basamağı, etnik köken, yaş ve bölge dahil olmak üzere önceden tanımlanmış tüm alt gruplarda BICR'a göre %50'nin üzerinde objektif yanıt oranları gözlenmiştir.

Yanıt açısından değerlendirilebilir popülasyonda, ilk tarama zamanında (6 hafta) %85'inde (223/262) yanıt dokümantasyonu ve ikinci tarama zamanında (12 hafta) %94'ünde (247/262) yanıt dokümantasyonu vardı.

Faz 2 çalışmalarında (AURAex ve AURA2) MSS metastazları etkililik verileri

Başlangıçta yapılan beyin taramasında ölçülebilir MSS metastazları saptanan 50 hastalık (411'den) bir alt-grupta RECIST v.1.1 ile bir MSS etkililik BICR değerlendirmesi yapılmıştır. %54'lük bir MSS ORR (27/50 hasta, %95 CI: 39.3, 68.2) gözlenmiş, bu yanıtların %12'si tam yanıt olmuştur.

De novo olarak EGFR T790M mutasyonu pozitifleşen KHDAK hastalarında klinik çalışma yürütülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Osimertinib farmakokinetik parametreleri, sağlıklı gönüllülerde ve KHDAK hastalarında karakterize edilmiştir. Popülasyon farmakokinetiği analizine göre, osimertinibin belirgin plazma klirensi 14,2 L/sa, belirgin dağılım hacmi 997 L ve terminal yarı ömrü yaklaşık 48 saattir. EAA ve C_{maks} , 20 ila 240 mg doz aralığında dozla orantılı artış göstermiştir. Osimertinibin günde bir kez uygulanması, yaklaşık 3 kat birikime neden olur ve kararlı durum maruziyetlerine 15 günlük dozlama ile ulaşılır. Kararlı durumda, dolaşımdaki plazma konsantrasyonları 24 saatlik dozlama aralığında tipik olarak 1,6 kat aralığında tutulur.

Emilim:

TAGRISSO'nun oral uygulanmasını takiben osimertinibin pik plazma konsantrasyonlarına 6 (3-24) saatlik medyan (min-maks) t_{maks} süresinde ulaşılmıştır ve bazı hastalarda ilk 24 saatte birkaç pik gözlenmiştir. TAGRISSO'nun mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir. Hastalardaki klinik farmakokinetik çalışmasına göre 80 mg düzeyinde, besinler osimertinibin biyoyararlanımını klinik olarak anlamlı derecede değiştirmemektedir. (EAA artışı %6 (%90 CI-5, 19) ve C_{maks} azalması %7 (%90 CI-19, 6)). Gastrik pH'nin 5 günlük omeprazol dozlamasıyla yükseltildiği ve 80 mg tablet uygulanan sağlıklı gönüllülerde osimertinib maruziyeti etkilenmemiştir (EAA ve C_{maks} artışları sırasıyla %7 ve %2) ve maruziyet oranı için %90 CI, %80-125 sınırları dahilinde tutulmuştur.

Dağılım:

Osimertinibin, kararlı durumda hesaplanan popülasyon ortalama dağılım hacmi (V_{ss}/F) 997 L olup, dokuya geniş bir dağılıma işaret etmektedir. Plazma protein bağlanması, instabilite nedeniyle ölçülebilir ancak osimertinibin fizikokimyasal özelliklerine göre plazma proteinine bağlanma ihtimali yüksektir. Osimertinibin aynı zamanda, sıçan ve insan plazma proteinlerine, insan serum albumini ve sıçan ve insan hepatositlerine kovalan bağlandığı gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

İn vitro çalışmalar, osimertininbın ağırlıklı olarak CYP3A4 ve CYP3A5 ile metabolize edildiğine işaret etmektedir. CYP3A4 aracılı metabolizma minör bir yolak olabilir. Tamamen karakterize edilmemiş, alternatif metabolik yollar mevcut olabilir. Daha sonra *in vitro* çalışmalara göre, klinik öncesi türlerin plazmasında ve insanlarda oral osimertininb dozlamasından sonra 2 tane farmakolojik olarak aktif metabolit (AZ7550 ve AZ5104) tanımlanmıştır; AZ7550, TAGRISSO'ya benzer bir farmakolojik profil göstermiş, buna karşılık AZ5104, mutant ve doğal-tip EGFR için daha yüksek potens göstermiştir. Her iki metabolit de, TAGRISSO'nun hastalara uygulanmasından sonra plazmada yavaşça ortaya çıkmıştır ve medyan (min-maks) t_{maks} süreleri sırasıyla 24 (4-72) ve 24 (6-72) saat olmuştur. İnsan plazmasında toplam radyoaktivitenin %0,8'inden ana osimertininb sorumlu olmuştur, 2 metabolit %0,08 ve %0,07 oranlarında katkı göstermiştir ve radyoaktivitenin büyük çoğunluğu kovalan olarak plazma proteinlerine bağlanmıştır. AZ5104 ve AZ7550'nin her ikisinin EAA'ya göre maruziyetlerinin geometrik ortalaması, kararlı durumdaki osimertininb maruziyetinin yaklaşık %10'u olmuştur.

Osimertininbın ana metabolik yolağı, oksidasyon ve dealkilasyondur. İnsanlarda toplu idrar ve fekal numunelerde 5 bileşen dozun >%1'ini oluşturacak şekilde en az 12 bileşen gözlenmiştir; dozun yaklaşık %1,9, %6,6 ve %2,7'sinden değişmemiş osimertininb, AZ5104 ve AZ7550 sorumlu olmuştur ve ayrıca bir sisteinil katılma ürünü (M21) ve bilinmeyen bir metabolit (M25) sırasıyla dozun %1,5 ve %1,9'undan sorumlu olmuştur.

İn vitro çalışmalara göre osimertininb, klinik olarak geçerli konsantrasyonlarda CYP 3A4/5'in yarışmalı inhibitörüdür ancak CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 2E1'in değildir. *İn vitro* çalışmalara göre osimertininb, hepatik olarak klinik önemli konsantrasyonlarda UGT1A1 ve UGT2B7'nin inhibitörü değildir. UGT1A1'in intestinal inhibisyonu olasıdır ancak klinik etki bilinmemektedir.

Eliminasyon:

20 mg'lık tek oral dozu takiben dozun %67,8'i feçeste geri kazanıldı (%1,2'si ana bileşik olarak), buna karşılık 84 günlük numune alımında uygulanan dozun %14,2'si idrarda bulundu (%0,8 ana bileşik olarak). Değişmemiş osimertininb, %0,8'i idrarda ve %1,2'si feçeste olmak üzere eliminasyonun yaklaşık %2'sinden sorumlu olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

EAA ve C_{maks} , 20 ila 240 mg doz aralığında dozla orantılı artış göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Popülasyon tabanlı bir farmakokinetik analizinde (n=1088), predikte edilen kararlı-durum maruziyeti (EAA_{ss}) ve hastanın yaşı (aralık: 25 ila 91 yaş), cinsiyeti (%65 kadın), etnik kökeni (Beyaz, Asyalı, Japon, Çinli ve Asyalı-olmayan-Beyaz-olmayan hastalar) ve sigara içme durumu (n=27 sigara içenler, n=229 daha önceden sigara içmiş olanlar) arasında klinik olarak anlamlı ilişki tanımlanmamıştır. Popülasyon FK analizi, vücut ağırlığının anlamlı eş değişken olduğuna işaret etmiş, ve 60 kg medyan vücut ağırlığı için EAA_{ss}'ye kıyasla 89 kg ve 43 kg (%95 ila %5'lik dilimler) vücut ağırlığı aralığı genelinde beklenen osimertininb EAA_{ss} değişikliği %20'den az olmuştur. Vücut ağırlığının uç noktaları, <43 kg ile >89 kg aralığı, açısından AZ5104 metabolit oranları sırasıyla %11,8 ila %9,6 aralığında, buna karşılık AZ7550 için sırasıyla %12,8 ila %8,1 aralığında olmuştur. Popülasyon PK analizine göre, 39 g/L şeklindeki medyan başlangıç albümini için AUC_{ss} ile karşılaştırıldığında, 29 ila 46 g/L aralığında beklenen osimertininb albümin AUC_{ss}'deki değişimin -%15 ila +%30 olmasıyla

serum albümini anlamlı bir değişken olarak belirlenmiştir. Vücut ağırlığı farklılıkları ya da başlangıçtaki albüminden kaynaklanan bu maruziyet değişikliklerinin klinik olarak önemli olmadığı değerlendirilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Osimertinib esasen karaciğerden elimine edilir ve dolayısıyla, karaciğer yetmezliği olan hastalar maruziyet artışı görülebilir. Karaciğer yetmezliği olan gönüllüler bir farmakokinetik çalışması yürütülmemiştir. Popülasyon FK analizine göre, karaciğer fonksiyonu belirteçleri (ALT, AST, bilirubin) ve osimertinib maruziyeti arasında bir ilişki yoktu. Karaciğer yetmezliği belirteci serum albumini, osimertinib FK'si üzerinde bir etki gösterdi. AST veya ALT >2,5x normalin üst sınırı (ULN), ya da altta yatan malignite nedeniyle, >5,0x ULN veya toplam bilirubin >1,5x ULN olan hastalar yürütülen klinik çalışmalardan hariç tutulmuştur.

Hafif karaciğer yetmezliği olan 104 hasta, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan 8 hasta ve normal karaciğer fonksiyonu olan 972 hastada yapılan bir farmakokinetik analizine göre, osimertinib maruziyetleri benzerdi. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki veriler sınırlıdır (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda bir farmakokinetik çalışması yürütülmemiştir. 471 tane hafif böbrek yetmezliği hastasını (CLcr 60 ila <90 ml/dk), 208 tane orta dereceli böbrek yetmezliği hastasını (CLcr 30 ila <60 ml/dk), 5 tane şiddetli böbrek yetmezliği hastasını (CLcr 15 ila <30 ml/dk) ve 402 tane normal böbrek fonksiyonu olan hastayı (90 ml/dk'a eşit ya da fazla) içeren bir popülasyon farmakokinetiği analizine göre, osimertinib maruziyetleri benzerdi. Şiddetli böbrek yetmezliği, karaciğerden atılan tıbbi ürünlerin atılımını etkileyebilir. 15 ml/dk'den az CLcr'si olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Taşıyıcı proteinlerle etkileşimler:

İn vitro çalışmalarda osimertinibin, OATP1B1 ve OATP1B3 substratı olmadığı gösterilmiştir. *İn vitro* ortamda osimertinib, klinik olarak geçerli konsantrasyonlarda OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 ve MATE2K'yi inhibe etmez. Ancak MATE1 ve OCT2 substratları ile etkileşimler hariç tutulmamaktadır.

Osimertinibin P-gp ve BCRP üzerindeki etkileri:

İn vitro çalışmalara göre osimertinib, P-glikoproteininin ve meme kanseri dirençli proteinin (BCRP) substratıdır, ancak klinik dozlarda osimertinib ile etkin maddeler arasında klinik olarak önemli ilaç etkileşimi görülme ihtimali düşüktür. *İn vitro* verilere göre osimertinib, BCRP ve P-gp'nin inhibitörüdür. CYP3A4 dışında PXR ile regüle edilen enzim etkileşimleri çalışılmamıştır (bkz. bölüm 4.5).

5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında gözlenen ana bulgular; dalaktaki sekonder değişiklikler ile birlikte, korena epitelini (oftalmoloji muayenesinde köpeklerde korneal translüsensilerin ve opasitelerin eşlik ettiği), gastrointestinal sistem (dil dahil), cilt ve erkek ve kadın reproduktif sistemlerini etkileyen atrofik, inflamatuvar ve/veya dejeneratif değişikliklerden oluşuyordu. Bu bulgular, 80 mg terapötik dozdaki hastalarda görülenlerin altındaki plazma konsantrasyonlarında görüldü. Dozlamanın 1 ayını takiben ortaya çıkan bulgular 1 aylık dozlama kesilmesi uygulandığında,

bazı korneal değişikliklerde kısmi iyileşme görülmesi haricinde büyük oranda geri dönüşümlüydü.

Klinik dışı veriler, osimertinib ve metabolitinin (AZ5104) h-ERG kanalını inhibe ettiğine işaret etmektedir ve QTc uzatıcı etki hariç tutulamaz.

Karsinojenite ve mutajenite:

Osimertinib ile karsinojenite çalışmaları yürütülmemiştir. Osimertinib, *in vitro* ve *in vivo* analizlerde genetik hasara yol açmamıştır.

Üreme toksisitesi:

≤1 ay boyunca osimertinibe maruz kalan sıçanların ve köpeklerin testislerinde dejeneratif değişiklikler mevcuttu ve sıçanlarda, 3 aylık osimertinib maruziyetini takiben erkek fertilitesinde bir azalma vardı. Bu bulgular, klinik olarak geçerli plazma konsantrasyonlarında görüldü. 1 aylık dozlamayı takiben görülen testislerdeki patoloji bulguları, sıçanlarda geri dönüşümlüydü ancak köpekler için bu lezyonların geri dönüşümlü olduğuna ilişkin kesin bir açıklama yapılamamaktadır.

Dişi fertilité çalışması yürütülmemiştir. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, klinik olarak geçerli plazma konsantrasyonlarında ≤1 ay boyunca osimertinibe maruz kalan sıçanlarda anöstrus insidansında artış, overlerde corpora lutea dejenerasyonu ve uterus ve vajinada epitelyal incelleme görülmüştür. 1 aylık dozlamayı takiben görülen over bulgular geri dönüşümlüydü.

Sıçanlarda yapılan bir modifiye embriyofetal gelişim çalışmasında osimertinib, embriyonik implantasyon öncesinde gebe sıçanlarda uygulandığında embriyoletaliteye neden olmuştur. Bu etkiler, annenin tolere edebildiği 20 mg/kg'lık dozda görülmüştür, bu dozun maruziyeti insanlarda önerilen günlük 80 mg'nin maruziyetine (toplam EAA'ya göre) eşdeğerdir. Organogenez sırasında 20 mg/kg ve üzerindeki dozlarda maruziyet, fetal ağırlıkların azalmasına yol açmıştır ancak eksternal veya visseral fetal morfoloji üzerinde advers etki görülmemiştir. Osimertinib, gestasyon döneminde ve sonrasında erken laktasyon dönemine kadar gebe dişi sıçanlara uygulandığında, emzirilen yavruarda osimertinib ve metabolitlerine gösterilebilir maruziyet ve ilaveten yavru sağkalımında azalma ve yavru büyümesinden bozulma (20 mg/kg ve üzerindeki dozlarda) görülmüştür.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Mikrokristalin selüloz
Düşük substitüsyonlu hidroksipropil selüloz
Sodyum stearil fumarat
Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Sarı demir oksit (E 172)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Siyah demir oksit (E 172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al perfore birim doz blisterleri. 28 x 1 tablet (4 blister) içeren kartonlar.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Herhangi kullanılmamış tıbbi ürün ya da atık materyaller, bölgesel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok
Kat 3-4 Levent 34330-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/949

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

25/12/2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-