

INFORMACJA O LEKU

TAGRISO (ozymertynib) – 40 mg lub 80 mg, tabletki powlekane.

Skład jakościowy i ilościowy: TAGRISO 40 mg tabletki: każda tabletka zawiera 40 mg ozymertynibu (w postaci mezylanu). TAGRISO 80 mg tabletki: każda tabletka zawiera 80 mg ozymertynibu (w postaci mezylanu). Substancje pomocnicze o znanym działaniu TAGRISO 40 mg tabletki Każda tabletka zawiera 0,3 mg sodu. TAGRISO 80 mg tabletki Każda tabletka zawiera 0,6 mg sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Postać farmaceutyczna: Tabletka powlekana (tabletki). TAGRISO 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. TAGRISO 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.

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy TAGRISO w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR) (patrz punkt 5.1 w ChPL).
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, u których występuje mutacja: delecja w egzonie 19 lub substytucja w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym EGFR i u których nie doszło do progresji choroby podczas lub po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.
- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR.
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.

Produkt leczniczy TAGRISO jest wskazany w skojarzeniu z:

- pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, z potwierdzoną mutacją delecji w eksonie 19 lub substytucji w eksonie 21 (L858R) w genie kodującym EGFR.

Dawkowanie i sposób podawania: Stosowanie produktu leczniczego TAGRISO powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu TAGRISO, należy potwierdzić lub wykluczyć obecność mutacji w genie EGFR (w przypadku rozważania leczenia uzupełniającego lub leczenia z powodu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka płuca obecność mutacji w genie EGFR należy potwierdzić w materiale z guza, natomiast w przypadku rozważania leczenia pacjentów z NDRP w miejscowym lub uogólnionym stadium zaawansowania mutację w EGFR należy potwierdzić w materiale z guza lub próbkach osocza) z użyciem walidowanej metody testowej (patrz punkt 4.4 w ChPL). Dawkowanie Monoterapia Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę. Leczenie skojarzone Zalecana dawka produktu leczniczego TAGRISO wynosi 80 mg ozymertynibu przyjmowana raz na dobę w leczeniu skojarzonym z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Informacje o dawkowaniu pemetreksedu i cisplatyny lub karboplatyny, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego. Pacjenci otrzymujący produkt TAGRISO w ramach leczenia uzupełniającego powinni otrzymywać ozymertynib do czasu wznowy choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Terapia z wykorzystaniem produktu TAGRISO w leczeniu uzupełniającym trwającym powyżej 3 lat nie była badana. Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP powinni otrzymywać leczenie produktem TAGRISO do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego TAGRISO 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 TAGRISO 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. Zalecane modyfikacje dawkowania produktu leczniczego TAGRISO

Narząd docelowy	Działanie niepożądane ^a	Dostosowanie dawki
Płuca ^b	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc ^c	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISO

	Popromienne zapalenie płuc stopnia 1.	Rozważyć wstrzymanie lub kontynuować podawanie produktu leczniczego TAGRISSO, według wskazań klinicznych
	Popromienne zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TAGRISSO do czasu ustąpienia objawów wówczas leczenie produktem leczniczym TAGRISSO można wznowić. Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO, jeśli objawy nie ustąpią po 4 tygodniach lub nastąpi nawrót popromiennego zapalenia płuc w stopniu 2.
	Popromienne zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO
<i>Serce^b</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>Skóra^b</i>	Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO
<i>Krew i układ chłonny^b</i>	Niedokrwistość aplastyczna	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 5.0.

^b Patrz punkt 4.4 w ChPL.

^c ILD/zapalenie płuc obejmujące ILD/zapalenie płuc po radykalnej chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

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

Leczenie skojarzone Gdy produkt leczniczy TAGRISSO jest stosowany w leczeniu skojarzonym, należy w razie konieczności modyfikować dawkę każdego z pozostałych leków stanowiących schemat leczenia. Wskazówki dotyczące modyfikacji dawki produktu leczniczego TAGRISSO, patrz Tabela 1. Dawkę pemetreksedu, cisplatyny lub karboplatyny należy modyfikować zgodnie z zaleceniami podanymi w ich Charakterystykach Produktu Leczniczego. Cisplatynę i (lub) karboplatynę należy stosować przez maksymalnie 4 cykle. **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 w ChPL). **Zaburzenia czynności wątroby** Na podstawie badań klinicznych nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w skali Child Pugh) lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Child Pugh). Podobnie, w oparciu o

analizę farmakokinetyczną populacji, nie jest zalecana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $\leq$ górnej granicy normy [GGN] oraz aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $>$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,0$ do $1,5$ -krotności GGN oraz dowolna aktywność AspAT) lub z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej między $1,5$ -krotnością a 3 -krotnością GGN z dowolną aktywnością AspAT). Skuteczność i bezpieczeństwo tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie zostały określone. Do czasu, gdy dostępne będą dodatkowe dane, nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2 w ChPL). Zaburzenie czynności nerek Na podstawie badań klinicznych i analizy PK populacji nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Bezpieczeństwo i skuteczność tego produktu leczniczego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [z klirensiem kreatyniny (CLcr) mniejszym niż 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 w ChPL). 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, popijając 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.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL. W trakcie leczenia produktem leczniczym TAGRISSO nie należy stosować ziela dziurawca (patrz punkt 4.5 w ChPL).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Ocena mutacji w genie kodującym EGFR Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego TAGRISSO w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u pacjentów z NDRP, potwierdzenie mutacji (delecja w egzonie 19 [Ex19del] lub substytucja w egzonie 21 [L858R]) jest warunkiem koniecznym do inicjacji terapii osymertynibem. Ocena obecności mutacji powinna zostać przeprowadzona w laboratoriach klinicznych z wykorzystaniem zwalidowanych testów na podstawie DNA z materiału histologicznego pozyskanego podczas biopsji lub z materiału pooperacyjnego. Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego TAGRISSO u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, u których nie doszło do progresji choroby podczas lub po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, potwierdzenie mutacji w genie kodującym EGFR (delecja w egzonie 19 lub substytucja w egzonie 21 [L858R]) wskazuje na spełnione kryterium rozpoczęcia leczenia. Ocena obecności mutacji powinna zostać przeprowadzona w laboratoriach klinicznych z wykorzystaniem zwalidowanych testów na podstawie DNA z materiału histologicznego pozyskanego podczas biopsji. Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego TAGRISSO w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, ważne jest, aby potwierdzona została obecność mutacji w genie kodującym EGFR. Oznaczenie należy wykonać przy użyciu walidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z osocza. Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji w genie kodującym EGFR (mutacje aktywujące w genie EGFR w przypadku leczenia pierwszego rzutu, mutacje delecji w eksonie 19 lub substytucji w eksonie 21 [L858R]), gdy produkt leczniczy TAGRISSO jest podawany w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu lub mutacje oporności T790M w przypadku progresji w trakcie lub po zakończonej terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych) testem przeznaczonym do badania materiału 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. Do oceny należy wykorzystać wyłącznie stabilne, wiarygodne i czułe testy o udowodnionej użyteczności w diagnostyce mutacji w genie kodującym EGFR. Śródmiąższowa choroba płuc

(ang. ILD) U pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w ramach badań klinicznych, w tym w przypadku zastosowania produktu leczniczego TAGRISSO po radykalnej chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny 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 w ChPL). 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 zaprzestać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO i wdrożyć odpowiednie postępowanie u pacjenta. Wznowienie podawania produktu leczniczego TAGRISSO należy rozważyć wyłącznie po dokładnym uwzględnieniu korzyści i ryzyka u danego pacjenta. Popromienne zapalenie płuc Popromienne zapalenie płuc na ogół obserwuje się do jednego roku po otrzymaniu przez pacjentów radioterapii obejmującej płuca. Wskazówki dotyczące modyfikacji dawki produktu leczniczego TAGRISSO z powodu popromiennego zapalenia płuc po radykalnej chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, patrz punkt 4.2 w ChPL. Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs) W związku z leczeniem produktem leczniczym TAGRISSO raportowano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) z częstością występowania mieszczącą się odpowiednio w kategorii „rzadko” i „częstość nieznana”. Przed rozpoczęciem leczenia należy pouczyć pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach SJS i TEN. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących SJS lub TEN, leczenie produktem TAGRISSO należy przerwać. W przypadku rozpoznania SJS lub TEN leczenie produktem TAGRISSO należy natychmiast zakończyć. 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 ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 i AURA nie zgłaszano występowania u pacjentów jakichkolwiek arytmii związanych z wydłużeniem odstępu QTc (patrz punkt 4.8 w ChPL). Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu i przewodzenia stwierdzonymi na podstawie spoczynkowych zapisów elektrokardiograficznych (EKG) (np. z odstępem QTc powyżej 470 msec) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach (patrz punkt 4.8 w ChPL). O ile to możliwe, należy unikać stosowania produktu leczniczego TAGRISSO u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Należy rozważyć 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 produktu leczniczego TAGRISSO 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. Zmiany kurczliwości serca W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych lekiem TAGRISSO w monoterapii, u których wykonano pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. LVEF) w warunkach wyjściowych oraz co najmniej jeden pomiar kontrolny, zmniejszenie LVEF o 10 punktów procentowych lub większe oraz zmniejszenie do mniej niż 50% występowały u 4,2% pacjentów (65/1557). U pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka oraz z zaburzeniami, które mogą wpływać na LVEF, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF w warunkach wyjściowych oraz w trakcie leczenia. U pacjentów, u których wystąpią istotne objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony serca podczas leczenia, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF. W przypadku kontrolowanego placebo badania ADAURA z zastosowaniem produktu leczniczego TAGRISSO w leczeniu uzupełniającym 1,5% (5/325) w grupie pacjentów otrzymujących ozymertynib oraz 1,5% (5/331) z grupy kontrolnej doświadczyło zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o 10 punktów procentowych lub więcej oraz zmniejszenie do mniej niż 50%. W badaniu LAURA, po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny u 3,0% (4/135) pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO, u których wykonano pomiar LVEF w warunkach wyjściowych i po rozpoczęciu

leczenia, wystąpiło zmniejszenie LVEF o 10 punktów procentowych lub więcej oraz zmniejszenie do mniej niż 50%. W grupie otrzymującej placebo zdarzenia nie stwierdzono. W badaniu FLAURA2 u 8,0% (21/262) pacjentów leczonych produktem TAGRISSO w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, u których wykonano pomiar LVEF w warunkach wyjściowych oraz co najmniej jeden pomiar kontrolny wystąpiło zmniejszenie LVEF o 10 punktów procentowych lub więcej oraz zmniejszenie do mniej niż 50%. Zapalenie rogówki Zapalenie rogówki zgłaszano u 0,6% (n=11) spośród 1 956 pacjentów leczonych lekiem TAGRISSO w monoterapii w ramach badań ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA i AURA. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub nasilające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do lekarza okulisty (patrz punkt 4.2 Tabela 1 w ChPL). Niedokrwistość aplastyczna W związku z leczeniem produktem leczniczym TAGRISSO zgłaszano rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, w tym zdarzenia śmiertelne. Przed rozpoczęciem leczenia należy pacjentów pouczyć w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów niedokrwistości aplastycznej, w tym między innymi utrzymującej się gorączki, powstawania wylewów podskórnych, krwawienia, bledności, zakażenia i uczucia zmęczenia. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące niedokrwistość aplastyczną, należy rozważyć ściśle monitorowanie pacjenta i przerwanie lub zakończenie podawania produktu leczniczego TAGRISSO. Leczenie produktem TAGRISSO należy zakończyć u pacjentów z potwierdzoną niedokrwistością aplastyczną (patrz punkt 4.2 w ChPL). Toksyczność w obrębie mięśni szkieletowych W związku z leczeniem produktem leczniczym TAGRISSO zgłaszano przypadki zapalenia mięśni (patrz punkt 4.8 w ChPL). Ponadto po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki rhabdomiolizy. Przed rozpoczęciem leczenia należy pacjentów pouczyć o konieczności zgłaszania wszelkich niewyjaśnionych bólów mięśni, tkliwości, osłabienia, trudności w poruszaniu ramionami lub nogami, ciemnego moczu o barwie herbaty lub zmniejszenia ilości wydalanego moczu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe zwiększonej aktywności CPK, zapalenia mięśni lub rhabdomiolizy powinny stanowić podstawę do przeprowadzenia odpowiedniej oceny klinicznej i wdrożenia leczenia zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2 w ChPL). Wiek i masa ciała Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat) lub pacjenci o niskiej masie ciała (<50 kg) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego. Zaleca się ściśle monitorowanie tych pacjentów (patrz punkt 4.8 w ChPL). Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, WZW B) U pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO może wystąpić reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, a w niektórych przypadkach mogą wystąpić piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby oraz zgon. Jeśli u pacjenta stwierdzono dodatni wynik badania serologicznego wykrywającego HBV, podczas leczenia produktem leczniczym TAGRISSO należy obserwować, czy nie występują u niego kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV. U pacjentów, u których podczas leczenia produktem leczniczym TAGRISSO wystąpi reaktywacja HBV, należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TAGRISSO i postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, więc zasadniczo jest on „wolny od sodu”.

Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa *Badania u pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR* Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TAGRISSO w monoterapii ustalono na podstawie danych zbiorczych uzyskanych od 1 956 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w EGFR. Pacjenci przyjmowali TAGRISSO w dawce 80 mg na dobę w pięciu randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3 (ADAURA, w leczeniu uzupełniającym; FLAURA i FLAURA2 (grupa otrzymująca monoterapię) w leczeniu pierwszej linii; LAURA (po zakończeniu chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny) i AURA3, tylko druga linia leczenia), w 2 badaniach jednoramiennych II fazy (AURAex oraz AURA2 - druga lub późniejsza linia leczenia) i w jednym badaniu I fazy (AURA1, pierwsza lub późniejsza linia leczenia) (patrz punkt 5.1 w ChPL). Większość działań niepożądanych była w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (46%), wysypka (45%), zanokcica (33%), suchość skóry (31%) i zapalenie jamy ustnej (23%). Działania niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. w obu badaniach łącznie wynosiły odpowiednio 11% oraz 0,2%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 3,4% pacjentów. Zaprzeszczenie stosowania produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 5,5% pacjentów. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TAGRISSO podawanego w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny ustalono na podstawie danych pochodzących od 276 pacjentów z NDRP z mutacją w EGFR i było ono spójne z wynikami uzyskanymi dla produktu leczniczego TAGRISSO stosowanego w monoterapii oraz ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania pemetreksedu i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, gdy produkt TAGRISSO był podawany w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny były wysypka (49%), biegunka (43%), zmniejszenie łaknienia (31%), zapalenie jamy ustnej (31%), zanokcica (27%) i suchość skóry (24%). Jeśli produkt leczniczy TAGRISSO jest stosowany w terapii skojarzonej, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dotyczącą poszczególnych składowych leczenia. Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc (ILD), ILD spowodowana stosowaniem leków, popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami, lub z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia ujawnionymi w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) (np. odstęp QTc dłuższy niż 470 msec) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach. U pacjentów oceniano LVEF w czasie badań przesiewowych, a następnie co 12 tygodni. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane zostały przyporządkowane kategoriom częstości występowania w Tabeli 2, o ile było to możliwe w oparciu o częstość występowania porównywalnych zdarzeń niepożądanych w połączonym zbiorze danych u 1 956 pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR, którzy przyjmowali produkt leczniczy TAGRISSO w monoterapii w dawce 80 mg na dobę w badaniach ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 oraz AURA1 i u 276 pacjentów leczonych produktem TAGRISSO w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu FLAURA2. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) 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 każdemu działaniu niepożądanemu kategoria częstości występowania jest oparta na konwencji CIOMS III i określana jest jako występowanie ADR: bardzo często ($u \geq 1/10$); często ($u \geq 1/100$ 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).

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 i AURA

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA i termin MedDRA	TAGRISSO ^a		TAGRISSO z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny ^b	
	Kategoria CIOMS/ łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^c	Częstość występowania w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE ^c	Kategoria CIOMS/ łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^c	Częstość występowania w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE ^c
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Reaktywacja zapalenia wątroby typu B ^d	Częstość nieznana		0%	0%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość aplastyczna	Rzadko (0.05%)	0,05%	0%	0%
Trombocytopenia	Często (7%)	0,6%	Bardzo często (18,5%)	6,9%
Neutropenia	Często (6%)	0,9%	Bardzo często (24,6%)	13,4%
Leukopenia	Często (5%)	0,4%	Bardzo często (12,7%)	2,9%
Limfopenia	Często (1,6%)	0,3%	Często (2.5%)	1,1%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA i termin MedDRA	TAGRISSO ^a		TAGRISSO z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny ^b	
	Kategoria CIOMS/ łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^c	Częstość występowania w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE ^c	Kategoria CIOMS/ łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^c	Częstość występowania w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE ^c
Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często (19%)	1,1%	Bardzo często (31%)	2,9%
Zaburzenia oka				
Zapalenie rogówki ^e	Niezbyt często (0,6%)	0,05%	Niezbyt często (0,7%)	0%
Zaburzenia serca				
Niewydolność serca	Niezbyt często (0,5%)	0,2%	Często (1,8%)	1,1% ^f
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Krwawienie z nosa	Często (6%)	0%	Często (7%)	0,4%
Śródmiąższowa choroba płuc	Często (4,3%) ^g	1,4% ^h	Często (3,3%) ⁱ	0,7% ^j
Popromienne zapalenie płuc ^k	Często (4%)	0,2%	0%	0%
Eozynofilowe zapalenie płuc ^d	Częstość nieznana		0%	0%
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	Bardzo często (46%)	1,5%	Bardzo często (43%)	2,9%
Zapalenie jamy ustnej ^l	Bardzo często (23%)	0,4%	Bardzo często (31%)	0,4%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka ^m	Bardzo często (45%)	0,8%	Bardzo często (49%)	2,5%
Zanokcica ⁿ	Bardzo często (33%)	0,4%	Bardzo często (27%)	0,7%
Suchość skóry ^o	Bardzo często (31%)	0,2%	Bardzo często (24%)	0%
Świąd ^p	Bardzo często (17%)	0,05%	Często (8%)	0%
Łysienie	Często (5%)	0%	Często (9%)	0%
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Często (1,9%)	0%	Często (5%)	0%
Pokrzywka	Często (1,9%)	0,1%	Często (1.4%)	0,4%
Hiperpigmentacja skóry ^q	Niezbyt często (0,9%)	0%	Często (2.5%)	0%
Rumień wielopostaciowy ^r	Niezbyt często (0,3%)	0%	Często (1.4%)	0,7%
Zapalenie naczyń w obrębie skóry ^s	Niezbyt często (0,2%)		0%	0%
Zespół Stevensa-Johnsona ^t	Rzadko (0,02%)		0%	0%
Toksyczna nekroliza naskórka ^d	Częstość nieznana		0%	0%

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA i termin MedDRA	TAGRISSO ^a		TAGRISSO z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny ^b	
	Kategoria CIOMS/ łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^c	Częstość występowania w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE ^c	Kategoria CIOMS/ łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^c	Częstość występowania w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE ^c
Badania diagnostyczne				
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca ^{u,v}	Często (4,1%)		Często (8,0%)	
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Często (2%)	0,4%	Często (3,3%)	1,1%
Wydłużenie odstępu QTc ^w	Często (1,1%)		Często (1,8%)	
Badania diagnostyczne (Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE)				
Zmniejszenie liczby leukocytów ^u	Bardzo często (65%)	1,9%	Bardzo często (88%)	20%
Zmniejszenie liczby limfocytów ^u	Bardzo często (64%)	8%	Bardzo często (78%)	16%
Zmniejszenie liczby płytek krwi ^u	Bardzo często (53%)	1,3%	Bardzo często (85%)	16%
Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych ^u	Bardzo często (36%)	4,0%	Bardzo często (85%)	36%
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często (5,6%)	0,05%	Bardzo często (22%)	0,4%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zapalenie mięśni	Niezbyt często (0,2%)	0%	0%	0%

^a Dane zbiorcze z badań klinicznych ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (grupa otrzymująca monoterapię), LAURA i AURA (AURA3, AURA-ex, AURA2 i AURA1); przedstawiono wyłącznie zdarzenia odnotowane u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego TAGRISSO jako losowo przydzielone leczenie.

^b Dane pochodzą z grupy otrzymującej leczenie skojarzone w badaniu FLAURA2; w zestawieniu uwzględniono wyłącznie zdarzenia występujące u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia badanego (TAGRISSO, pemetreksed, cisplatyna lub karboplatyna) w ramach przydzielonego im losowo leczenia. Mediana czasu trwania badanego leczenia wyniosła 22,3 miesiąca u pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy TAGRISSO w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

^c Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), wersja 5.0.

^d Zgłoszono w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

^e Obejmuje: uszkodzenie nabłonka rogówki, nadżerkę rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki.

^f Zgłoszono wystąpienie 2 zdarzeń stopnia 5. wg CTCAE (zgon).

^g Obejmuje: śródmiąższową chorobę płuc (1,8%), zapalenie płuc (2,2%), zwłóknienie płuc (0,2%), organizujące się zapalenie płuc (0,1%).

^h Zgłoszono wystąpienie 8 zdarzeń stopnia 5. wg CTCAE (zgon).

ⁱ Obejmuje: śródmiąższową chorobę płuc (1,8%), zapalenie płuc (1,1%), organizujące się zapalenie płuc (0,4%).

^j Zgłoszono wystąpienie 1 przypadku stopnia 5. wg CTCAE (zgon).

^k Obejmuje: popromienne zwłóknienie płuc (0,05%).

^l Obejmuje: owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej.

^m Obejmuje: trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wykwity polekowe, rumień, zapalenie mieszków włosowych, krosty, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę ze świądem, wysypkę pęcherzową, nadżerkę skórą.

- ⁿ Obejmuje: zaburzenia łożyska paznokci, zakażenie łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, przebarwienie paznokci, zaburzenia paznokci, dystrofię paznokci, zakażenie paznokci, odbarwienie/przebarwienie paznokci, bruzdy paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, bolesność paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, rozmiękanie paznokci, zanokcicę.
- ^o Obejmuje: suchą skórę, wyprysk skóry, pęknięcia skóry, skórę pergaminową, suchość skóry.
- ^p Obejmuje: świąd powiek, świąd.
- ^q W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki dermatozy z hiperpigmentacją (erythema dyschromicum perstans).
- ^r U sześciu z 1 956 pacjentów uczestniczących w badaniach ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (grupa otrzymująca monoterapię), LAURA i AURA zgłoszono występowanie rumienia wielopostaciowego. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu także otrzymano zgłoszenia rumienia wielopostaciowego, w tym 7 zgłoszeń w ramach porejestracyjnego nadzoru nad stosowaniem leku (N=3578)
- ^s Szacowana częstość. Górna granica 95% CI dla szacowanego punktu wynosi 3/1 956 (0,4%).
- ^t Jedno zdarzenie zostało zgłoszone w badaniu po wprowadzeniu produktu do obrotu, a częstość występowania pochodzi z badań ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (grupa otrzymująca monoterapię), LAURA i AURA oraz z badania po wprowadzeniu produktu do obrotu (N=5 534).
- ^u Odpowiada występowaniu odchyień od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych
- ^v Odpowiada zmniejszeniom większym lub równym 10 punktom procentowym i spadkowi do wartości poniżej 50%.
- ^w Odpowiada częstości występowania u pacjentów wydłużenia odstępu QTcF >500 msec.

Opis wybranych działań niepożądanych *Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)* W badaniach ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (grupa otrzymująca monoterapię), AURA i LAURA ILD lub działania niepożądane podobne do ILD zgłoszono u 4,3% z 1 956 pacjentów. Zgłoszono osiem przypadków śmiertelnych. Nie zgłoszono żadnego przypadku śmiertelnego w grupie leczenia uzupełniającego. Częstość występowania ILD wynosiła 10,4% wśród pacjentów pochodzenia japońskiego, 2,8% wśród Azjatów pochodzenia niejapońskiego oraz 3,2% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia ILD lub działania niepożądanego podobnego do ILD wynosiła 85 dni (patrz punkt 4.4 w ChPL). W badaniu LAURA ILD lub działania niepożądane podobne do ILD zgłoszono u 7,7%, a przypadki śmiertelne u 0,7% (n=1) ze 143 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy TAGRISSO po radykalnej chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Częstość występowania ILD wyniosła 6,6% u Azjatów pochodzenia niejapońskiego i 17,2% u pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego; u żadnego pacjenta pochodzenia japońskiego nie wystąpiło zdarzenie ILD. Mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia ILD lub działań niepożądanych podobnych do ILD wyniosła 1,9 miesiąca. Mediana czasu od przyjęcia ostatniej dawki radioterapii do wystąpienia ILD lub działań niepożądanych podobnych do ILD wyniosła 3,0 miesiąca. W badaniu FLAURA2 ILD lub działania niepożądane podobne do ILD zgłoszono u 3,3%, a przypadki śmiertelne u 0,4% (n=1) z 276 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy TAGRISSO w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Częstość występowania ILD wyniosła 14,9% u pacjentów pochodzenia japońskiego i 1,7% u pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego; u żadnego Azjaty pochodzenia niejapońskiego nie wystąpiło zdarzenie ILD w grupie leczenia skojarzonego w badaniu FLAURA2. Mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia ILD lub działań niepożądanych podobnych do ILD wyniosła 161 dni. Popromienne zapalenie płuc W badaniu LAURA po radykalnej chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny popromienne zapalenie płuc zgłoszono u 48% ze 143 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy TAGRISSO oraz u 38% z 73 pacjentów, którzy otrzymali placebo. U trzech (2,1%) pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 3., wszyscy oni należeli do grupy otrzymującej produkt leczniczy TAGRISSO, w żadnej grupie terapeutycznej nie zgłoszono zdarzeń stopnia 4. lub stopnia 5. Mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia popromiennego zapalenia płuc wyniosła 1,7 miesiąca w grupie leczonej produktem leczniczym TAGRISSO i 1,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo. Mediana czasu od przyjęcia ostatniej dawki radioterapii do wystąpienia popromiennego zapalenia płuc wyniosła 2,5 miesiąca w grupie leczonej produktem leczniczym TAGRISSO oraz 2,6 miesiąca w grupie placebo. Wydłużenie odstępu QTc Spośród 1 956 pacjentów uczestniczących w badaniach ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA i AURA leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w monoterapii (w dawce 80 mg), u 1,1% pacjentów (n=21) stwierdzono odstęp QTc dłuższy niż 500 ms, a u 4% pacjentów (n=79) 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 ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 lub AURA nie zgłaszano występowania zaburzeń rytmu serca związanych ze zmianami odstępu QTc (patrz punkty 4.4 oraz 5.1 w ChPL). U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TAGRISSO w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, odsetek pacjentów, u których wystąpiło wydłużenie odstępu QTc o więcej niż 500 ms i wydłużenie o ponad 60 ms w stosunku do wartości wyjściowych, był niski i podobny jak w monoterapii (1,8% w porównaniu do 1,5%). Działania niepożądane

dotyczące przewodu pokarmowego W badaniach ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA i AURA (monoterapia produktem TAGRISSO; n=1 956), biegunka występowała u 46% pacjentów, z czego u 36% w stopniu 1, u 8,1% w stopniu 2, a u 1,5% w stopniu 3 nasilenia. Nie zgłoszono zdarzeń w stopniu 4 lub 5. Zmniejszenie dawki było konieczne u 0,6% pacjentów, natomiast przerwanie dawkowania u 1,9% pacjentów. W czterech przypadkach (0,2%) konieczne było zakończenie leczenia. W badaniu ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (grupa otrzymująca monoterapię) i AURA3, mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła odpowiednio 22 dni, 19 dni, 22 dni i 22 dni, natomiast mediana czasu trwania zdarzeń w stopniu 2 wynosiła odpowiednio 11 dni, 19 dni, 17 dni i 6 dni. U pacjentów, którzy otrzymywali produkt TAGRISSO w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie, biegunkę zgłoszono u 43% pacjentów w porównaniu do 41% pacjentów otrzymujących monoterapię. Większość tych biegunek to zdarzenia w stopniu nasilenia 1. i 2. Zdarzenia hematologiczne U pacjentów leczonych produktem TAGRISSO na wczesnym etapie leczenia w badaniach laboratoryjnych obserwowano zmniejszenie mediany liczby leukocytów, limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi, które ustabilizowało się z czasem i pozostawało powyżej dolnej granicy normy. Zgłaszano zdarzenia niepożądane leukopenii, limfopenii, neutropenii i małopłytkowości, z których większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie prowadziła do przerwania podawania leku. W związku z leczeniem produktem TAGRISSO zgłaszano rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, w tym zdarzenia śmiertelne. Leczenie produktem TAGRISSO należy zakończyć u pacjentów z potwierdzoną niedokrwistością aplastyczną (patrz punkt 4.2 i 4.4 w ChPL). Osoby w podeszłym wieku W badaniu ADAURA, FLAURA, FLAURA2, LAURA i AURA3 (monoterapia produktem TAGRISSO; n=1 956) 43% stanowiły osoby w wieku 65 lat lub starsze, a 11% stanowiły osoby w wieku 75 lat lub starsze. W porównaniu z pacjentami młodszymi (w wieku <65 lat), wśród pacjentów w wieku ≥65 lat u większej liczby pacjentów zgłaszano działania niepożądane, które prowadziły do modyfikacji badanej dawki (przerwanie stosowania leku lub zmniejszenie dawki) (18% versus 13%). Rodzaje zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były podobne niezależnie od wieku pacjentów. Starsi pacjenci częściej w porównaniu z pacjentami młodszymi zgłaszali działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (14% w porównaniu do 9%). Między pacjentami starszymi a młodszymi nie stwierdzono zasadniczo różnic pod względem skuteczności działania leku. Podobny układ wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności obserwowano w analizie badań AURA fazy 2. Spośród 276 pacjentów leczonych produktem TAGRISSO w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie, 104 pacjentów było w wieku ≥65 lat, a 23 pacjentów w wieku ≥75 lat. Starsi pacjenci (≥65 lat) zgłaszali podobne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat (odpowiednio 36% w porównaniu do 36%). Modyfikację dawki w przypadku działań niepożądanych zgłaszano u większego odsetka pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z pacjentami < 65 lat (34% w porównaniu do 20%). Mała masa ciała Pacjenci o małej masie ciała (<50 kg), przyjmujący produkt leczniczy TAGRISSO w monoterapii (w dawce 80 mg; N=1 956), zgłaszali częściej działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (20% w porównaniu do 10%) i wydłużenie odstępu QTc (12% w porównaniu do 6%) niż pacjenci o większej masie ciała (≥50 kg). Pacjenci o małej masie ciała (<50 kg), którzy otrzymywali produkt leczniczy TAGRISSO w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie, zgłaszali podobną częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego (32% w porównaniu do 37%) niż pacjenci o większej masie ciała (≥50 kg). Natomiast suchość skóry (34% w porównaniu do 22%) i zapalenie jamy ustnej (40% w porównaniu do 30%) zgłaszano z większą częstością u pacjentów z małą masą ciała (<50 kg) w porównaniu do pacjentów o większej masie ciała (≥50 kg). 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB, SE-151 85, Södertälje, Szwecja

Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer: EU/1/16/1086/001 40 mg, 30 tabletek powlekanych; EU/1/16/1086/002 80 mg, 30 tabletek powlekanych; EU/1/16/1086/003 40 mg, 28 tabletek powlekanych; EU/1/16/1086/004 80 mg, 28 tabletek powlekanych

Kategoria dostępności: Rpz - Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl