

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TAGRISSO® 40 mg Filmtabletten
TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TAGRISSO 40 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 40 mg Osimertinib (als Mesilat).

TAGRISSO 80 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 80 mg Osimertinib (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

TAGRISSO 40 mg Tabletten
Beigefarbene, 9 mm große, runde, bikonvexe Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „AZ“ und „40“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

TAGRISSO 80 mg Tabletten
Beigefarbene, 7,25 × 14,5 mm große, ovale, bikonvexe Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „AZ“ und „80“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit TAGRISSO sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt initiiert werden.

Wird die Anwendung von TAGRISSO zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen, muss zunächst der EGFR-T790M-Mutationsstatus bestimmt werden. Der EGFR-T790M-Mutationsstatus muss mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität.

Falls eine TAGRISSO-Dosis ausgelassen wird, sollte die Einnahme nachgeholt werden, es sei denn, bis zur nächsten Dosis bleiben weniger als 12 Stunden.

TAGRISSO kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion kann aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, sollte die Dosis auf 40 mg einmal täglich reduziert werden.

Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen und Toxizitäten, siehe Tabelle 1.

Besondere Patientengruppen

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters, Körpergewichts, Geschlechts, der ethnischen Zugehörigkeit oder des Raucherstatus des Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin \leq Obergrenze des Normbereichs (*upper limit of normal*, ULN) und Aspartataminotransferase (AST) $>$ ULN oder Gesamt-Bilirubin $>$ dem 1- und 1,5-fachen des ULN und beliebiger AST-Wert) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Jedoch sollte die Anwendung bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht. Bis zum Vorliegen zusätzlicher Daten wird die Anwendung bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter und mittlerer Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion liegen begrenzte Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [Kreatinin-Clearance (CrCl) $<$ 15 ml/min, berechnet mittels der Cockcroft-Gault-Formel] oder bei Dialysepatienten wurden nicht untersucht. Die Behandlung von Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TAGRISSO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen. Die Tablette soll im Ganzen mit Wasser geschluckt werden und sie sollte nicht zerdrückt, geteilt oder gekaut werden.

Wenn der Patient nicht in der Lage ist, die Tablette zu schlucken, kann die Tablette zunächst in 50 ml stillem Wasser (ohne Kohlensäure) dispergiert werden. Sie wird unzerkleinert ins Wasser gegeben und es wird so lange gerührt, bis sie dispergiert ist. Die Flüssigkeit soll sofort getrunken werden. Um sicherzustellen, dass kein Rest zurückbleibt, sollte das Glas erneut zur Hälfte mit Wasser gefüllt und sofort ausgetrunken werden. Es sollten darüber hinaus keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden.

Wenn das Arzneimittel über eine Nasen-Magen-Sonde gegeben werden muss, wird

Tabelle 1. Angaben zur Dosisanpassung von TAGRISSO bei Nebenwirkungen

Zielorgan	Nebenwirkung ^a	Dosisanpassung
Lunge	ILD/Pneumonitis	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO
Herz	QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs	Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den QTc-Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit verringerter Dosis (40 mg)
	Verlängerung des QTc-Intervalls mit Anzeichen/Symptomatik einer schwerwiegenden Arrhythmie	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO
Andere	Nebenwirkung Grad 3 oder höher	Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO für bis zu 3 Wochen
	Falls eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher sich auf Grad 0–2 verbessert, nachdem TAGRISSO für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde	Behandlung mit TAGRISSO kann mit derselben Dosis (80 mg) oder einer niedrigeren Dosis (40 mg) wiederaufgenommen werden
	Eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher, die sich nicht auf Grad 0–2 verbessert, nachdem TAGRISSO für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO

^a Hinweis: Einstufung klinischer unerwünschter Ereignisse gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen), Version 4.0, des *National Cancer Institute* (NCI, US-amerikanisches Krebsforschungszentrum).

EKGs: Elektrokardiogramme; QTc: frequenzkorrigiertes QT-Intervall

genauso wie oben beschrieben vorgegangen, aber mit 15 ml für die anfängliche Dispersion und 15 ml für das Ausspülen der Arzneimittelreste. Die resultierenden 30 ml Flüssigkeit sollten über die Nasen-Magen-Sonde nach Angaben des Herstellers mit den entsprechenden Wasserspülungen gegeben werden. Die Gabe der Dispersion und der Arzneimittelreste sollte innerhalb von 30 Minuten erfolgen, nachdem die Tabletten ins Wasser gegeben wurden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des EGFR-T790M-Mutationsstatus

Wenn die Anwendung von TAGRISSO zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC vorgesehen ist, ist es wichtig, dass der EGFR-T790M-Mutationsstatus bestimmt wird. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde.

Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des T790M-Mutationsstatus von Tumor-DNA (aus einer Gewebe- oder Plasmaprobe) dürfen verwendet werden.

Die positive Bestimmung des T790M-Mutationsstatus mittels eines Gewebe-basierenden oder Plasma-basierenden Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit TAGRISSO an. Wenn ein Plasma-basierender ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem Gewebe-basierenden Test anzuschließen, da die Anwendung eines Plasma-basierenden Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ergibt.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Eine schwere, lebensbedrohliche oder tödliche interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bzw. ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die mit TAGRISSO behandelt wurden. Die meisten Fälle verbesserten sich nach einer Behandlungsunterbrechung oder gingen ganz zurück. Patienten mit einer Vorgeschichte einer ILD, einer arzneimittelinduzierten ILD, einer Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder Patienten mit Anzeichen einer aktiven ILD wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei 2,9% der 1221 Patienten, die TAGRISSO in klinischen Studien erhielten, wurden eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) beobachtet, die bei 0,3% der Pa-

tienten tödlich verliefen. ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei 11/411 (2,7%) der Patienten berichtet, die in den beiden Phase-II-Studien mit TAGRISSO behandelt wurden. In 0,7% der Fälle handelte es sich um Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4; 1% verliefen tödlich. Die ILD-Inzidenz betrug bei Japanern 6,2%, bei Asiaten 1,2% und bei Patienten nicht-asiatischer Herkunft 2,4%. (Siehe Abschnitt 4.8). Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO dauerhaft abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden.

Verlängerung des QTc-Intervalls

Bei Patienten, die mit TAGRISSO behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Eine QTc-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko von ventrikulären Arrhythmien (z. B. Torsade de pointes) oder plötzlichem Tod führen. In den Studien AURAex und AURA2 wurden keine Arrhythmien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalitäten beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden (z. B. QTc-Intervall größer als 470 ms), wurden aus diesen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von Osimertinib nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sollte eine regelmäßige EKG- und Elektrolyt-Überwachung durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war. Anschließend kann die Behandlung mit TAGRISSO mit verringerter Dosis wieder aufgenommen werden, wie in Tabelle 1 beschrieben. Die Behandlung sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, bei denen es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Kombination mit einem der folgenden Befunde kommt: Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Starke CYP3A4-Induktoren können die Osimertinib-Exposition reduzieren. Osimertinib kann die Exposition von BCRP-Substraten erhöhen.

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma erhöhen können

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Phase-I-Metabolismus von Osimertinib vor allem über CYP3A4 und CYP3A5 erfolgt. Im Rahmen einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten hatte die Anwendung zusammen mit 200 mg Itraconazol zweimal täglich (einem starken CYP3A4-Inhibitor) keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Osimertinib-Exposition (Fläche unter der Kurve (AUC) erhöhte sich um 24% und die C_{max} ging um 20% zurück). Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass CYP3A4-Inhibitoren die Osimertinib-Exposition beeinflussen. Weitere katalysierende Enzyme wurden nicht identifiziert.

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma reduzieren können

In einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten wurde die AUC von Osimertinib im *Steady state* um 78% reduziert, wenn es zusammen mit Rifampicin (600 mg täglich für 21 Tage) angewendet wurde. In ähnlicher Weise wurde die Exposition des Metaboliten AZ5104 um 82% (AUC) bzw. um 78% (C_{max}) reduziert. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin) und TAGRISSO zu vermeiden. Mäßige CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil) können ebenfalls die Osimertinib-Exposition reduzieren und sollten mit Vorsicht angewendet oder nach Möglichkeit vermieden werden. Es sind keine klinischen Daten verfügbar, um eine Dosisanpassung von TAGRISSO zu empfehlen. Die Anwendung zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Auswirkungen von Wirkstoffen zur Magensäurehemmung auf Osimertinib

In einer klinischen pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Gabe von Omeprazol nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Osimertinib-Exposition. Arzneimittel, die eine Veränderung des pH-Werts im Magen bewirken, können ohne Einschränkung gemeinsam mit TAGRISSO angewendet werden.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch TAGRISSO verändert werden können

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Osimertinib ein kompetitiver Inhibitor von BCRP-Transportern ist.

In einer klinischen PK-Studie erhöhte die gleichzeitige Gabe von TAGRISSO und Rosuvastatin (sensitives BCRP-Substrat) die AUC und C_{max} von Rosuvastatin um 35% bzw. 72%. Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von BCRP abhängt und die eine enge therapeutische Breite haben, sollten engmaschig auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit der Begleitmedikation infolge einer erhöhten Exposition unter der Behandlung mit TAGRISSO beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).

In einer klinischen PK-Studie reduzierte die gleichzeitige Gabe von TAGRISSO und

Simvastatin (sensitives CYP3A4-Substrat) die AUC und C_{max} von Simvastatin um 9 % bzw. 23 %. Diese Veränderungen sind gering und wahrscheinlich nicht klinisch relevant. Klinische PK-Wechselwirkungen mit CYP3A4-Substraten sind unwahrscheinlich. Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-regulierte Enzym-Interaktionen außer CYP3A4 wurden nicht untersucht. Das Risiko einer reduzierten Exposition hormonaler Kontrazeptiva kann nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption für Männer und Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Therapie mit TAGRISSO zu vermeiden. Patienten sollte geraten werden, nach Abschluss der Behandlung mit diesem Arzneimittel in der darauffolgenden Zeit für eine wirksame Kontrazeption zu sorgen: Frauen mindestens 2 Monate lang und Männer mindestens 4 Monate lang. Ein Risiko durch eine reduzierte Exposition hormonaler Kontrazeptiva kann nicht ausgeschlossen werden.

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Osimertinib bei schwangeren Frauen liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Embryofetaltät, vermindertes fetales Wachstum und Neugeborenensterblichkeit, siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf dem Wirkmechanismus und auf präklinischen Daten könnte Osimertinib den Fötus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. TAGRISSO sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert die Behandlung mit Osimertinib.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Osimertinib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Es liegen unzureichende Daten zum Übergang von Osimertinib oder seiner Metaboliten in die Muttermilch bei Tieren vor. Osimertinib und seine Metabolite wurden jedoch in den gesäugten Jungtieren nachgewiesen. Das Wachstum und Überleben der Nachkommen wurde beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit TAGRISSO unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von TAGRISSO auf die Fertilität beim Menschen vor. Ergebnisse aus Tierstudien haben Effekte von Osimertinib an männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorganen sowie eine mögliche Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TAGRISSO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrs-

tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Sicherheitsdaten von TAGRISSO basieren auf der Exposition von 411 Patienten mit zuvor behandeltem T790M-mutationspositivem NSCLC, die eine Dosierung von 80 mg täglich erhielten. Vergleichende Sicherheitsdaten aus randomisierten klinischen Studien sind bisher nicht verfügbar. Die meisten Nebenwirkungen wiesen einen Schweregrad von 1 oder 2 auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) waren Diarrhö (42 %) und Ausschlag (24 %). Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 und 4 traten in beiden Studien zusammengefasst bei 26 % bzw. 1,2 % der Patienten auf. Bei 2,2 % der Patienten, die einmal täglich TAGRISSO 80 mg erhielten, wurde die Dosis aufgrund von UAWs reduziert. 3,2 % der Therapien

wurden aufgrund von Nebenwirkungen oder abnormalen Laborwerten abgebrochen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Inzidenz von Nebenwirkungen, die häufig bei Patienten gemeldet wurden, die TAGRISSO erhielten.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) aufgeführt. Für jede Systemorganklasse werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zuerst genannt werden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt. Darüber hinaus basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für die einzelnen UAWs auf der Konvention CIOMS III und ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht

Tabelle 2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet in AURA^a-Studien

MedDRA-SOC	MedDRA-Term	CIOMS-Kategorie/Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade) ^b	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3–4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Lungenerkrankung ^c	Häufig (2,7 %) ^d	0,7 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig (42 %)	1 %
	Stomatitis	Sehr häufig (12 %)	0 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag ^e	Sehr häufig (41 %)	0,5 %
	Trockene Haut ^f	Sehr häufig (31 %)	0 %
	Paronychie ^g	Sehr häufig (25 %)	0 %
	Pruritus	Sehr häufig (14 %)	0 %
Untersuchungen (Befunde basierend auf Testergebnissen, die als Veränderung des CTCAE-Grades gemeldet wurden)	Verminderte Thrombozytenzahl ^h	Sehr häufig (54 %)	1,2 %
	Verminderte Leukozytenzahl ^h	Sehr häufig (67 %)	1,2 %
	Verminderte Neutrophilenzahl ^h	Sehr häufig (33 %)	3,4 %

^a Kumulative Daten aus den Studien AURA-Extension (Phase II) und AURA 2; dargestellt werden nur Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine TAGRISSO-Dosis erhalten haben.

^b Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute, Version 4.0.

^c Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis.

^d 4 Ereignisse des CTCAE-Schweregrades 5 (tödlich) wurden berichtet.

^e Einschließlich aller unter dem Oberbegriff Hautausschlag gemeldeten UE: Ausschlag, generalisierter Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag, Erythema, Follikulitis, Akne, Dermatitis und akneiforme Dermatitis.

^f Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: trockene Haut, Hautfissuren, Xerosis, Ekzem.

^g Einschließlich aller gemeldeten Fälle unter dem Oberbegriff: Nagelbettentzündung, Nagelbettentzündung, Nagelbettempfindlichkeit, Nagelverfärbung, Nagelkrankheit, Nageldystrophie, Nagelinfection, Nagelfurche, Onychoklasie, Onycholyse, Onychomadese, Paronychie.

^h Stellt die Häufigkeit der Laborwertveränderungen dar, nicht die der gemeldeten unerwünschten Ereignisse.

bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Dieser Abschnitt enthält nur Daten aus abgeschlossenen Studien mit bekannter Patientenexposition. Tabelle 2 auf Seite 3 umfasst kumulative Daten aus den Studien AURA-Extension (Phase II) und AURA 2; dargestellt werden nur Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine TAGRISSO-Dosis erhalten haben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

In den Phase-II-Studien betrug die ILD-Inzidenz 6,2 % bei Patienten japanischer Herkunft, 1,2 % bei Patienten nicht-japanischer asiatischer Herkunft und 2,4 % bei nicht-asiatischen Patienten. Die mediane Zeit bis zum Eintritt einer ILD oder ILD-ähnlicher Nebenwirkungen betrug 2,7 Monate (siehe Abschnitt 4.4).

Verlängerung des QTc-Intervalls

Von den 411 Patienten in AURAex und AURA2 kam es bei einem Patienten (unter 1 %) zu einer QTc-Zeit über 500 ms und 11 Patienten (2,7 %) wiesen einen QTc-Anstieg von über 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auf. Eine pharmakokinetische Analyse mit TAGRISSO prognostizierte eine konzentrationsabhängige Erhöhung der QTc-Verlängerung. Arrhythmien wurden weder im Rahmen von AURAex noch von AURA2 berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ältere Patienten

Von der Gesamtanzahl der Patienten in klinischen Studien zu Osimertinib (n = 411) waren 46 % 65 Jahre und älter, von denen 13 % 75 Jahre und älter waren. Im Vergleich zu jüngeren Teilnehmern (< 65 Jahre) kam es bei mehr Patienten ≥ 65 Jahren zu Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) der Studienmedikation führten (23 % gegenüber 17 %). Die Art der unerwünschten Ereignisse war ähnlich und unabhängig vom Alter. Bei älteren Patienten kam es zu mehr Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher als bei jüngeren Patienten (32 % gegenüber 28 %). Zwischen diesen Teilnehmern und jüngeren Teilnehmern wurde insgesamt kein Unterschied in der Wirksamkeit festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien der Phase I und II wurde eine begrenzte Anzahl von Patienten mit TAGRISSO mit einer Dosierung von bis

zu 240 mg täglich ohne dosisbegrenzende Toxizitäten behandelt. In diesen Studien traten im Vergleich zur 80-mg-Dosis bei Patienten, die täglich mit TAGRISSO-Dosen von 160 mg und 240 mg behandelt wurden, eine Zunahme in der Häufigkeit und im Schweregrad einiger typischer EGFR TKI-induzierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf (hauptsächlich Diarrhö und Hautausschlag). Es liegen begrenzte Erfahrungen zur versehentlichen Überdosierung beim Menschen vor. In allen Fällen handelte es sich um einzelne Ereignisse, bei denen Patienten aus Versehen eine zusätzliche Tagesdosis von TAGRISSO einnahmen, ohne dass es zu klinischen Folgen kam.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von TAGRISSO. Im Falle des Verdachts auf eine Überdosierung, sollte die Behandlung mit TAGRISSO unterbrochen und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren; ATC-Code: L01XE35.

Wirkmechanismus

Osimertinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Es handelt sich um einen irreversiblen Inhibitor der epidermalen Wachstumsfaktoren-Rezeptoren (EGFR) mit aktivierenden Mutationen (EGFRm) und mit der TKI-Resistenz-Mutation T790M.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Studien zeigten eine hochpotente inhibitorische Aktivität von Osimertinib am EGF-Rezeptor in einer Reihe von Zelllinien für nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), die alle klinisch relevanten sensibilisierenden EGFR-Mutationen und T790M-Mutationen umfassten (apparente IC₅₀-Werte von 6 nM bis 54 nM gegen Phospho-EGFR). Dies führt zu einer Hemmung des Zellwachstums bei signifikant weniger Aktivität gegen EGFR bei Wildtyp-Zelllinien (apparente IC₅₀-Werte von 480 nM bis 1,8 µM gegen Phospho-EGFR). *In vivo* führte die orale Gabe von Osimertinib bei NSCLC-Xenotransplantaten und transgenen Mausmodellen mit Lungentumoren zum Schrumpfen sowohl der Tumore mit EGFRm als auch der mit T790M.

Kardiale Elektrophysiologie

Das Risiko für eine durch Osimertinib hervorgerufene Verlängerung des QTc-Intervalls wurde mit 210 Patienten bewertet, die im Rahmen von AURA2 täglich 80 mg Osimertinib erhielten. Nach Gabe einer Einzeldosis und im *Steady state* wurden anhand der Ergebnisse aus seriellen EKGs die Wirkung von Osimertinib auf das QTc-Intervall bewertet. Eine pharmakokinetische Analyse prognostizierte bei 80 mg eine arzneistoffinduzierte Verlängerung des QTc-Intervalls von 14 ms mit einer Obergrenze von 16 ms (90 %-KI).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zwei einarmige, unverblindete klinische Studien, AURAex (Phase-II-Extensionskohorte,

(n = 201)) und AURA2 (n = 210) wurden mit Patienten mit EGFR-T790M-mutations-positivem Lungenkrebs durchgeführt, die während einer vorhergehenden systemischen Therapie, darunter ein EGFR-TKI-Wirkstoff, progredient waren. Alle Patienten mussten ein EGFR-T790M-mutationspositives NSCLC aufweisen, das vor der Behandlung mittels des cobas-EGFR-Mutationstests in einem Zentrallabor nachgewiesen wurde. Alle Patienten erhielten TAGRISSO in einer Dosis von 80 mg einmal täglich. Der primäre Wirksamkeitseckpunkt dieser beiden Studien war die Rate des objektiven Ansprechens (*Objective Response Rate*, ORR) gemäß RECIST v1.1 nach Auswertung durch eine verblindete unabhängige zentrale Bewertung (*Blinded Independent Central Review*, BICR). Sekundäre Wirksamkeitseckpunkte schlossen die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DoR), die Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR) und progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) ein.

Die Charakteristika der Gesamt-Studienpopulation bei Studienbeginn (AURAex und AURA2) lauteten wie folgt: medianes Alter 63 Jahre, 13 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt, Frauen (68 %), Weiße (36 %), Asiaten (60 %). Alle Patienten hatten zuvor mindestens eine Therapielinie erhalten. 31 % (n = 129) hatten bereits 1 vorangegangene Therapielinie erhalten (nur EGFR-TKI-Therapie), 69 % (n = 282) waren mit 2 oder mehr vorangegangene Therapielinien behandelt worden. 72 % der Patienten hatten nie geraucht, 99 % der Patienten wiesen einen *World Health Organization* (WHO) *Performance*-Status von 0 oder 1 auf, und 39 % der Patienten hatten Hirnmetastasen (waren seit mindestens 4 Wochen stabil und benötigten keine Kortikosteroide). Die Mehrheit der Patienten (83 %) wiesen zu Studienbeginn viszerale Metastasen auf. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 6,9 Monate in AURAex und 6,7 Monate in AURA2.

Bei der AURA-Studie (Phase I) handelte es sich um eine unverblindete, einarmige Dosisesskalations- und Dosisexpansionsstudie der Phase I mit 271 vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die auf mehrere Dosisexpansionskohorten verteilt waren. Die Sicherheit und Wirksamkeit von 80 mg TAGRISSO einmal täglich wurde in einer Expansionskohorte mit 63 vorbehandelten Patienten mit zentral bestätigtem T790M-positivem NSCLC untersucht. Vorangegangene Behandlungen umfassten EGFR-TKI und Chemotherapie. Die demografischen Charakteristika der T790M-positiven Studienpopulation (n = 63) waren medianes Alter 60 Jahre, Frauen (62 %), Weiße (35 %), Asiaten (59 %), *World Health Organization* (WHO) *Performance*-Status von 0 oder 1 (100 %) und nie geraucht (67 %). Die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien lag zwischen 1 und 9. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 8,2 Monate. Die Wirksamkeitsergebnisse aus den AURA-Studien sowie eine gepoolte Analyse (AURAex und AURA2) sind in Tabelle 3 auf Seite 5 zusammengefasst.

Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse der AURA-Studien

	Phase I	Phase II		
Wirksamkeitsparameter ¹	AURA (PhI Expansion) (n = 63)	AURAex (Phase II) (n = 201)	AURA2 (n = 210)	Insgesamt (n = 411)
Objektive Ansprechraten^{2,3} % (95 %-KI)	62 (48; 74)	61 (54; 68)	71 (64; 77)	66 (61; 71)
Dauer des Ansprechens (DoR)³ Median, Monate (95 %-KI)	9,7 (8,3; NE)	NE (NE; NE)	7,8 (7,1; NE)	NE (8,3; NE)
% DoR mehr als 6 Monate (95 %-KI)	72 (54; 84)	83 (74; 89)	75 (65; 82)	78 (72; 84)
Krankheitskontrollrate (DCR)³ % (95 %-KI)	95 (86; 99)	90 (85; 94)	91 (87; 95)	91 (88; 94)
Progressionsfreies Überleben Median, Monate (95 %-KI)	11 (7; 15)	NE (8,1; NE)	8,6 (8,3; 9,7)	9,7 (8,3; NE)

¹ Basierend auf BICR, *Blinded Independent Central Review*, Dauer der Nachbeobachtung für PFS.

² Objektive Ansprechraten, bestimmt gemäß RECIST v1.1 durch BICR in der für das Ansprechen evaluierbaren Population (messbare Krankheit bei Studienbeginn durch BICR) n = 60, 199, 199, 398 in AURA, AURAex, AURA2 bzw. insgesamt; NE (*not estimable*; nicht schätzbar), schließt 2 komplette Ansprechen ein.

³ Ausschließlich basierend auf Patienten mit einem Ansprechen; DoR ist definiert als die Zeit vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (bestätigtes komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen oder stabiles Krankheitsbild \geq 6 Wochen).

Objektive Ansprechraten von über 50 % wurden bei allen vordefinierten Untergruppen festgestellt, die analysiert wurden, einschließlich der Untergruppen nach Therapielinie, ethnischer Zugehörigkeit, Alter und Region.

In der Gesamtpopulation wurde ein Ansprechen bei 86 % (227/263) zum Zeitpunkt der ersten Tumoruntersuchung per Bildgebung (6 Wochen) und bei 96 % (253/263) zum Zeitpunkt der zweiten Tumoruntersuchung per Bildgebung (12 Wochen) dokumentiert.

Klinische Studien mit Patienten mit *de novo* EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC wurden nicht durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TAGRISSO eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für NSCLC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Parameter von Osimertinib wurden bei gesunden Probanden und NSCLC-Patienten beschrieben. Auf der Grundlage der pharmakokinetischen Populationsanalyse beträgt die apparente Plasmaclearance von Osimertinib 14,2 l/h, das apparente Verteilungsvolumen 986 l und die terminale Halbwertszeit etwa 48 Stunden. Die AUC und C_{max} erhöhten sich proportional zur Dosis im Bereich von 20 bis 240 mg. Eine einmal tägliche Gabe von Osimertinib führt zu einer etwa 3-fachen Anreicherung bis zur *Steady-state*-Exposition, die nach 15 Tagesdosen erreicht wird. Im *Steady state* bleibt während eines 24-Stunden-Dosierungsintervalls die Konzentration im zirkulierenden Plasma typischerweise 1,6-fach angereichert.

Resorption

Nach oraler Gabe von TAGRISSO wurden maximale Osimertinib-Plasmakonzentrationen nach einer medianen (min-max) t_{max} von 6 (3–24) Stunden erreicht. Bei manchen Patienten wurden in den ersten 24 Stunden mehrere Spitzenkonzentrationen beobachtet. Die absolute Bioverfügbarkeit von TAGRISSO wurde nicht bestimmt. Auf Grundlage einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten, die 80 mg erhielten, verändert Nahrung die Bioverfügbarkeit von Osimertinib nicht in klinisch bedeutsamem Maße (Anstieg der AUC um 6 % [90 %-KI –5; 19] und Reduzierung der C_{max} um 7 % [90 %-KI –19; 6]). In

einer Studie mit gesunden Probanden, die eine 80-mg-Tablette erhielten und bei denen der pH-Wert im Magen durch die Gabe von Omeprazol über 5 Tage erhöht war, wurden keine Auswirkungen auf die Osimertinib-Exposition festgestellt (Erhöhung der AUC und der C_{max} um 7 % bzw. 2 %). Das 90 %-KI für die Expositionsrate blieb innerhalb der 80–125 %-Grenze.

Verteilung

Eine populationsbasierte Schätzung des mittleren Verteilungsvolumens von Osimertinib im *Steady state* (V_{ss}/F) beträgt 986 l, was auf eine ausgedehnte Verteilung ins Gewebe hindeutet. Wegen Instabilität konnte die Plasmaproteinbindung nicht gemessen werden. Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften von Osimertinib ist jedoch eine hohe Plasmaproteinbindung wahrscheinlich. Es wurde außerdem festgestellt, dass sich Osimertinib kovalent an Proteine im Plasma von Ratten und Menschen, humanes Serumalbumin und Hepatozyten bei Ratten und Menschen bindet.

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigen, dass Osimertinib vorwiegend über CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert wird. Eine CYP3A4-vermittelte Metabolisierung ist möglicherweise ein untergeordneter Stoffwechselweg. Es können alternative Stoffwechselwege existieren, die nicht vollständig charakterisiert wurden. Basierend auf *in-vitro*-Studien wurden anschließend 2 pharmakologisch aktive Metabolite (AZ7550 und AZ5104) im Plasma von präklinischen Spezies und nach oraler Gabe von Osimertinib im Plasma vom Menschen nachgewiesen. AZ7550 zeigte ein ähnliches pharmakologisches Profil wie TAGRISSO, während AZ5104 sowohl bei mutiertem EGFR als auch bei Wildtyp-EGFR eine größere Wirksamkeit zeigte. Beide Metabolite traten nach der Gabe von TAGRISSO langsam im Plasma der Patienten auf. Die mediane (min-max) t_{max} betrug jeweils 24 (4–72) bzw. 24 (6–72) Stunden. Im menschlichen Plasma war die Muttersubstanz Osimertinib für 0,8 % und die beiden Metabolite für jeweils 0,08 % und 0,07 % der gesamten Radioaktivität verantwortlich. Der Großteil der Radioaktivität wurde kovalent an Plasmaproteine gebunden. Das geometrische Mittel der Exposition von AZ5104 und AZ7550, basierend auf der AUC, betrug jeweils etwa 10 % der Exposition von Osimertinib im *Steady state*.

Der hauptsächliche Abbauweg von Osimertinib war Oxidation und Dealkylierung. In gepoolten menschlichen Urin- und Stuhlproben wurden mindestens 12 Komponenten nachgewiesen. 5 Komponenten machten > 1 % der Dosis aus, von denen jeweils etwa 1,9; 6,6 und 2,7 % der Dosis auf unverändertes Osimertinib, AZ5104 und AZ7550 entfielen und jeweils 1,5 % bzw. 1,9 % auf ein Cysteinyladdukt (M21) und einen unbekannten Metaboliten (M25).

In *in-vitro*-Studien wurde nachgewiesen, dass Osimertinib in klinisch relevanten Konzentrationen ein kompetitiver Inhibitor von CYP3A4/5, nicht aber von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 2E1 ist. Gemäß den Ergebnissen aus *in-vitro*-Studien ist Osimertinib in klinisch relevanten

Konzentrationen kein Inhibitor von UGT1A1 und UGT2B7 in der Leber. Eine intestinale Inhibition von UGT1A1 ist möglich, aber die klinischen Auswirkungen sind unbekannt.

Elimination

Nach einer oralen Einzeldosis mit 20 mg wurden 67,8% der Dosis über die Fäzes ausgeschieden (1,2% als Muttersubstanz), während 14,2% der verabreichten Dosis (0,8% als Muttersubstanz) nach 84-tägiger Probenahme im Urin nachgewiesen wurden. Unverändertes Osimertinib machte etwa 2% der Ausscheidungen aus, davon 0,8% im Urin und 1,2% in den Fäzes.

Wechselwirkungen mit Transportproteinen *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Osimertinib kein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3 ist. *In vitro* inhibiert Osimertinib in klinisch relevanten Konzentrationen nicht OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 und MATE2K. Interaktionen mit MATE1- und OCT2-Substraten können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Wirkungen von Osimertinib auf P-gp und BCRP

Gemäß *in-vitro*-Studien ist Osimertinib ein Substrat des P-glycoproteins und des Brustkrebsresistenzproteins (*breast cancer resistant protein*, BCRP). Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass es im Rahmen der klinischen Dosen zu klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen mit Wirkstoffen durch Osimertinib kommt. Gemäß *in-vitro*-Daten ist Osimertinib ein Inhibitor des BCRP und des P-glycoproteins. Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-regulierte Enzym-Interaktionen außer CYP3A4 wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

In einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Datenanalyse (n = 778) wurden keine klinisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der erwarteten *Steady-state*-Konzentration (AUC_{ss}) einerseits und dem Alter (Bereich: 21 bis 89 Jahre), dem Geschlecht, der ethnischen Zugehörigkeit (darunter Weiße, Asiaten, Japaner, Chinesen und nicht-asiatische, nicht-weiße Patienten) und dem Raucherstatus (n = 24 aktive Raucher, n = 232 ehemalige Raucher) des Patienten andererseits festgestellt. Die populationsbezogene PK-Analyse ließ darauf schließen, dass das Körpergewicht eine signifikante Kovariate darstellt mit einer –20%igen bis +30%igen Veränderung der Osimertinib-AUC_{ss}, die über einen Körpergewichtsbereich von 90 kg bzw. 43 kg erwartet wird (95%- bis 5%-Quantile) im Vergleich zur AUC_{ss} bei dem medianen Körpergewicht von 62 kg. Unter Beachtung der Extreme beim Körpergewicht, von < 43 kg bis > 90 kg, lagen die Anteile des Metaboliten AZ5104 im Bereich von 11,8% bis 9,6%, während diese für AZ7550 von 12,8% bis 9,9% reichten. Diese Änderungen der Exposition aufgrund des Körpergewichts werden nicht als klinisch relevant angesehen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Osimertinib wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Folglich kann es bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu höheren Expositionen kommen. Eine pharmakokinetische Studie mit Pro-

banden mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht durchgeführt. Eine populationsbezogene pharmakokinetische Datenanalyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen Leberfunktionsmarkern (ALT, AST, Bilirubin) und Osimertinib-Exposition. Es zeigte sich, dass das Serumalbumin als Marker für eine eingeschränkte Leberfunktion einen Einfluss auf die PK von Osimertinib hat. Aus den durchgeführten klinischen Studien wurden Patienten mit AST- oder ALT-Werten > 2,5-fach der Obergrenze des Normbereichs (*upper limit of normal*, ULN) oder > 5,0-fach des ULN aufgrund einer zugrundeliegenden Malignität oder mit Gesamtbilirubinwerten > 1,5-fach des ULN ausgeschlossen. Basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse von 44 Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion und 330 Patienten mit normaler Leberfunktion waren die Osimertinib-Expositionen ähnlich. Es liegen begrenzte Daten über Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine pharmakokinetische Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht durchgeführt. Eine populationsbezogene pharmakokinetische Datenanalyse mit 330 Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 60 bis < 90 ml/min), 149 Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30 bis < 60 ml/min), 3 Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15 bis < 30 ml/min) und 295 Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 90 ml/min) zeigte bei allen Patienten eine ähnliche Osimertinib-Konzentration. Schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen können die Elimination von Arzneimitteln beeinflussen, die hepatisch eliminiert werden. Patienten mit einer CrCl unter 15 ml/min wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wesentlichen Befunde in chronischen Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden waren atrophische, inflammatorische und/oder degenerative Veränderungen, die das Epithel der Hornhaut (begleitet von Transluzenzen und Trübungen der Hornhaut bei ophthalmologischer Untersuchung von Hunden), den Gastrointestinaltrakt (einschließlich Zunge), die Haut sowie die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane betrafen, sowie sekundäre Veränderungen der Milz. Diese Befunde traten bei Plasmakonzentrationen auf, die unterhalb der nach humantherapeutischer Dosis von 80 mg bei Patienten gemessenen Werte lagen. Die nach 1 monatiger Behandlung erhobenen Befunde waren innerhalb eines Monats nach Behandlungsende weitgehend reversibel mit der Ausnahme einer nur partiellen Rückbildung einiger Hornhautveränderungen.

Präklinische Daten zeigen, dass Osimertinib und sein Metabolit (AZ5104) den h-ERG-Kanal inhibiert. Eine QTc-Verlängerung kann nicht ausgeschlossen werden.

Kanzerogenität und Mutagenese

Kanzerogenitätsstudien wurden mit Osimertinib nicht durchgeführt. In *in-vitro*- und *in-*

vivo-Untersuchungen zur Mutagenität verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Degenerative Veränderungen der Hoden wurden bei Ratten und Hunden festgestellt, die ≥ 1 Monat mit Osimertinib behandelt wurden. Nach einer Exposition mit Osimertinib über 3 Monate kam es bei männlichen Ratten zu einer verminderten Fertilität. Diese Ergebnisse wurden bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen festgestellt. Pathologische Befunde der Hoden nach 1-monatiger Dosierung waren bei Ratten reversibel; eine definitive Aussage zur Reversibilität dieser Läsionen bei Hunden kann jedoch nicht gemacht werden.

Eine Fertilitätsstudie an weiblichen Tieren wurde nicht durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung wurde bei Ratten, die ≥ 1 Monat lang Osimertinib erhielten, bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen vermehrt Anöstrus, Verringerung der Gelbkörper in den Ovarien und Epithelverdünnung in Uterus und Vagina festgestellt. Befunde der Ovarien nach 1-monatiger Dosierung waren reversibel.

In einer modifizierten Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten verursachte Osimertinib Embryoletalität, wenn es trächtigen Ratten vor der Embryoimplantation gegeben wurde. Dieser Befund trat bei einer von den Muttertieren tolerierten Dosis von 20 mg/kg auf, die einer humantherapeutischen Exposition nach Gabe der empfohlenen Dosis von 80 mg pro Tag entspricht (basierend auf Gesamt-AUC). Eine Exposition mit Dosen von 20 mg/kg und darüber während der Organogenese reduzierte das fetale Gewicht, hatte aber keine negativen Auswirkungen in Bezug auf die äußere oder viszerale Morphologie der Feten. Bei Gabe von Osimertinib an weibliche Ratten während der Trächtigkeit und anschließend in der frühen Laktationsphase wurden Osimertinib und seine Metabolite in den gesäugten Jungtieren nachgewiesen. Die Überlebensrate und das Wachstum der Nachkommen wurden bei einer Dosis von 20 mg/kg und darüber beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mannitol (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose (5,0–16,0%) (E463)
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Tablettenhülle
Poly(vinylalkohol)
Titanioxid (E171)
Macrogol (3350)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Al/Al Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen. Umkartons mit 30 × 1 Tabletten (3 Folienstreifen Blisterpackungen).

Perforierte Al/Al Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen. Umkartons mit 28 × 1 Tabletten (4 Folienstreifen Blisterpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1086/001
EU/1/16/1086/002
EU/1/16/1086/003
EU/1/16/1086/004

9. DATUM DER ERTEILUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen zu 30 × 1 Filmtabletten **N 1**.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03/708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt