

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TAGRISSO 40 mg compresse rivestite con film

TAGRISSO 80 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### TAGRISSO 40 mg compresse

Ogni compressa contiene 40 mg di osimertinib (come mesilato).

### TAGRISSO 80 mg compresse

Ogni compressa contiene 80 mg di osimertinib (come mesilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

### TAGRISSO 40 mg compresse

Compressa biconvessa, rotonda di 9 mm, di colore beige, con impressi "AZ" e "40" su un lato e liscia sull'altro.

### TAGRISSO 80 mg compresse

Compressa biconvessa, di forma ovale di 7,25 x 14,5 mm, di colore beige, con impressi "AZ" e "80" su un lato e liscia sull'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

TAGRISSO è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con TAGRISSO deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Quando si prende in considerazione l'impiego di TAGRISSO come trattamento per NSCLC localmente avanzato o metastatico, è necessario determinare lo stato di mutazione T790M dell'EGFR. Lo stato di mutazione T790M dell'EGFR deve essere determinato usando un metodo di analisi validato (vedere paragrafo 4.4).

### Posologia

La dose raccomandata di osimertinib è 80 mg una volta al giorno fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Se viene dimenticata una dose di TAGRISSO, questa deve essere assunta per rimediare a tale dimenticanza, a meno che la dose successiva debba essere assunta entro 12 ore.

TAGRISSO può essere assunto in concomitanza o meno dei pasti alla stessa ora ogni giorno.

#### Aggiustamenti della dose

Può essere necessario interrompere il trattamento e/o ridurre la dose in base al profilo di sicurezza e tollerabilità individuale. Se è necessario diminuire la dose, tale dose deve essere ridotta a 40 mg una volta al giorno.

Le linee-guida per la riduzione della dose in caso di comparsa di reazioni avverse per tossicità sono riportate nella Tabella 1.

**Tabella 1. Modifiche di dose raccomandate per TAGRISSO**

<b>Organo bersaglio</b>	<b>Reazione avversa<sup>a</sup></b>	<b>Modifica della dose</b>
<i>Polmonare</i>	ILD/Polmonite	Interrompere definitivamente il trattamento con TAGRISSO
<i>Cardiaco</i>	Intervallo QTc superiore a 500 msec in almeno 2 ECG separati	Sospendere il trattamento con TAGRISSO finché l'intervallo QTc non è inferiore a 481 msec o fino al ritorno al valore basale, se QTc basale è pari o superiore a 481 msec, poi riprendere il trattamento con una dose ridotta (40 mg)
	Prolungamento dell'intervallo QTc con segni/sintomi di aritmia grave	Interrompere definitivamente il trattamento con TAGRISSO
<i>Altro</i>	Reazione avversa di grado 3 o superiore	Sospendere il trattamento con TAGRISSO per 3 settimane al massimo
	Se la reazione avversa di grado 3 o superiore migliora al grado 0-2 dopo la sospensione del trattamento con TAGRISSO per 3 settimane al massimo	Il trattamento con TAGRISSO può essere ripreso alla stessa dose (80 mg) o a una dose più bassa (40 mg)
	Reazione avversa di grado 3 o superiore, che non migliora al grado 0-2 dopo la sospensione del trattamento per 3 settimane al massimo	Interrompere definitivamente il trattamento con TAGRISSO

<sup>a</sup>Nota: Intensità degli eventi avversi clinici classificata in base a criteri comuni di terminologia per eventi avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) versione 4.0, stabiliti dal National Cancer Institute (NCI).  
ECG: Elettrocardiogrammi; QTc: Intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca

#### Popolazioni speciali

Non è necessario effettuare alcun aggiustamento della dose in base all'età, al peso corporeo, al sesso, all'etnia e allo stato relativo al fumo di sigaretta del paziente (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi clinici per valutare specificatamente l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di osimertinib. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale  $\leq$  limite superiore della norma (ULN) e valore di aspartato transaminasi (AST)  $>$ ULN o bilirubina totale  $>$ 1,0 fino a 1,5x ULN e qualsiasi valore di AST) o compromissione epatica moderata (bilirubina totale fra 1,5 e 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) ma TAGRISSO deve essere somministrato con cautela in questi pazienti. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale non sono state stabilite nei pazienti con compromissione epatica di entità severa. Finché non saranno disponibili ulteriori dati, l'uso di questo medicinale non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

### Danno renale

Non sono stati condotti studi clinici per valutare specificatamente l'effetto del danno renale sulla farmacocinetica di osimertinib. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale lieve, moderato o severo. È disponibile un numero limitato di dati in pazienti con danno renale severo. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale non sono state stabilite nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale [clearance della creatinina (CLcr) <15 mL/min, calcolata in base all'equazione di Cockcroft-Gault], o in dialisi. Si deve esercitare cautela quando si trattano i pazienti affetti da danno renale severo e allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TAGRISSO nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Medicinale per uso orale. La compressa deve essere deglutita intera con acqua e non deve essere frantumata, divisa o masticata.

Se il paziente non è in grado di deglutire la compressa, la compressa può essere prima dispersa in 50 mL di acqua non gassata. La compressa deve essere messa nell'acqua, senza frantumarla, deve essere mescolata fino a dispersione e bevuta immediatamente. Si deve aggiungere un altro mezzo bicchiere di acqua per assicurarsi che non rimanga alcun residuo e poi bere immediatamente. Non devono essere aggiunti altri liquidi.

Se è richiesta la somministrazione tramite sondino nasogastrico, si deve seguire la stessa procedura riportata sopra, ma usando volumi di 15 mL per la dispersione iniziale e 15 mL per i risciacqui del residuo. I 30 mL di liquido devono essere somministrati seguendo le istruzioni del produttore del sondino nasogastrico con appropriati lavaggi con acqua. La dispersione e i residui devono essere somministrati entro 30 minuti dall'aggiunta delle compresse nell'acqua.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'erba di San Giovanni non deve essere usata in concomitanza a TAGRISSO (vedere paragrafo 4.5).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Valutazione dello stato di mutazione T790M dell'EGFR

Quando si prende in considerazione l'impiego di TAGRISSO come trattamento per NSCLC localmente avanzato o metastatico, è importante determinare lo stato di mutazione T790M dell'EGFR. Un test validato deve essere eseguito utilizzando DNA tumorale ricavato da un campione tissutale o DNA tumorale circolante (ctDNA) ottenuto da un campione di plasma.

Si devono usare soltanto test sensibili, attendibili e robusti che abbiano un'affidabilità comprovata per la determinazione dello stato di mutazione T790M nel DNA tumorale (ricavato da un campione tissutale o plasmatico).

La determinazione positiva dello stato di mutazione T790M, utilizzando un test su tessuto o plasma, indica l'eleggibilità per il trattamento con TAGRISSO. Tuttavia, se si usa un campione di plasma per eseguire la ricerca della mutazione sul ctDNA e il risultato è negativo, è consigliabile eseguire anche un test tissutale, laddove possibile, a causa del potenziale di risultati falsi negativi che si possono ottenere con un test basato sul plasma.

### Malattia Polmonare Interstiziale (ILD)

Nell'ambito di studi clinici è stata osservata l'insorgenza della malattia polmonare interstiziale (ILD) o di reazioni avverse simil-ILD (es. polmonite) severe, pericolose per la vita o ad esito fatale in pazienti trattati con TAGRISSO. La maggior parte dei casi è migliorata o si è risolta in seguito all'interruzione

del trattamento. I pazienti con un'anamnesi medica pregressa positiva per ILN, ILN indotta da farmaci, polmonite da radiazione che hanno richiesto un trattamento con steroidi o con evidenze di ILN clinicamente attiva sono stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

Malattia Polmonare Interstiziale (ILN) o reazioni avverse simil-ILN (es. polmonite) sono state riportate nel 3,5% ed hanno avuto esito fatale nello 0,6% degli 883 pazienti che hanno ricevuto TAGRISSO negli studi AURA. L'incidenza di ILN è stata di 8,2% nei pazienti di etnia Giapponese, 1,9% nei pazienti di etnia Asiatica e 2,9% nei pazienti non Asiatici (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere effettuata un'attenta valutazione di tutti i pazienti con insorgenza acuta e/o inspiegabile peggioramento dei sintomi polmonari (dispnea, tosse, febbre) per escludere ILN. Il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto durante le indagini su questi sintomi. Se è diagnosticata ILN, TAGRISSO deve essere definitivamente interrotto e se necessario deve essere intrapreso un trattamento appropriato.

#### Prolungamento dell'intervallo QTc

In pazienti trattati con TAGRISSO si verifica il prolungamento dell'intervallo QTc. Il prolungamento dell'intervallo QTc può comportare un rischio maggiore di tachiaritmie ventricolari (es. torsione di punta) o morte improvvisa. Non sono stati riportati eventi aritmici nell'ambito degli studi AURAx o AURA2 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con alterazioni clinicamente rilevanti del ritmo e della conduzione, secondo quanto rilevato all'elettrocardiogramma a riposo (ECG) (es. intervallo QTc superiore a 470 ms), sono stati esclusi da questi studi (vedere paragrafo 4.8).

Quando possibile, l'impiego di osimertinib nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo deve essere evitato. Deve essere considerato un monitoraggio periodico con elettrocardiogrammi (ECG) e il controllo degli elettroliti nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, alterazioni elettrolitiche o nei pazienti che stanno assumendo medicinali che sono noti per prolungare l'intervallo QTc. Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che sviluppano un intervallo QTc superiore a 500 msec in almeno 2 ECG separati, finché l'intervallo QTc non è inferiore a 481 msec o fino al ritorno al valore basale se l'intervallo QTc è pari o superiore a 481 msec, poi si può riprendere il trattamento con TAGRISSO a una dose ridotta come descritto nella Tabella 1. Il trattamento con osimertinib deve essere definitivamente interrotto nei pazienti che manifestano un prolungamento dell'intervallo QTc in concomitanza a uno qualsiasi dei seguenti eventi: torsione di punta, tachicardia ventricolare polimorfa, segni/sintomi di aritmia grave.

#### Modifiche nella contrattilità cardiaca

Negli studi clinici, diminuzioni della Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (LVEF) maggiori o uguali al 10% ed una riduzione a meno del 50% si è verificata nel 4,0% (26/655) dei pazienti trattati con TAGRISSO che avevano avuto una valutazione della LVEF al basale seguita da almeno un follow-up.

Sulla base dei dati degli studi clinici disponibili, non è stato possibile determinare una relazione causale tra gli effetti sui cambiamenti nella contrattilità cardiaca e TAGRISSO.

Nei pazienti con fattori di rischio cardiaco ed in quelli con condizioni che possono influenzare la LVEF, deve essere considerato un monitoraggio cardiaco che includa una valutazione della LVEF al basale e durante il trattamento. Nei pazienti che sviluppano segni/sintomi cardiaci rilevanti durante il trattamento, deve essere preso in considerazione un monitoraggio cardiaco che includa la valutazione della LVEF.

#### Cheratite

La cheratite è stata riportata nello 0,7% (n=6) degli 833 pazienti trattati con TAGRISSO negli studi AURA. I pazienti che presentano segni e sintomi suggestivi di cheratite, in forma acuta o in peggioramento, quali: infiammazione degli occhi, lacrimazione, fotofobia, vista offuscata, dolore oculare e/o rossore oculare, devono essere prontamente riferiti ad uno specialista in oftalmologia (vedere paragrafo 4.2 Tabella 1).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Interazioni farmacocinetiche

Induttori potenti di CYP3A4 possono diminuire l'esposizione di osimertinib. Osimertinib può aumentare l'esposizione di substrati di BCRP.

#### Principi attivi che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di osimertinib

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo di Fase I di osimertinib avviene prevalentemente attraverso CYP3A4 e CYP3A5. In uno studio clinico di farmacocinetica condotto in pazienti, la co-somministrazione con 200 mg di itraconazolo due volte al giorno (un potente inibitore di CYP3A4), non ha prodotto alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione di osimertinib (area sotto la curva (AUC) aumentata del 24% e  $C_{max}$  diminuita del 20%). Pertanto, gli inibitori di CYP3A4 probabilmente non influiscono sull'esposizione di osimertinib. Non sono stati identificati ulteriori enzimi catalizzatori.

#### Principi attivi che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di osimertinib

In uno studio clinico di farmacocinetica condotto in pazienti, l'AUC di osimertinib allo stato stazionario è stata ridotta del 78% in caso di co-somministrazione di rifampicina (600 mg al giorno per 21 giorni). Analogamente, l'esposizione al metabolita, AZ5104 ha ridotto del 82% l'AUC e del 78% la  $C_{max}$ . Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di induttori forti di CYP3A (es. fenitoina, rifampicina, carbamazepina) e TAGRISSO. Induttori moderati del CYP3A4 (es. bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil) possono inoltre diminuire l'esposizione a osimertinib e devono essere usati con cautela, o evitati quando possibile. Non ci sono dati disponibili per raccomandare aggiustamenti della dose di TAGRISSO. L'uso concomitante dell'erba di san Giovanni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### Effetto di principi attivi che riducono l'acido gastrico su osimertinib

In uno studio clinico di farmacocinetica, la co-somministrazione di omeprazolo non ha causato alterazioni clinicamente rilevanti delle esposizioni di osimertinib. Gli agenti modificanti il pH gastrico possono essere somministrati in concomitanza con TAGRISSO senza alcuna restrizione.

#### Principi attivi le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da TAGRISSO

Sulla base di studi *in vitro*, osimertinib è un inibitore competitivo delle proteine di trasporto BCRP.

In uno studio clinico di farmacocinetica, la co-somministrazione di TAGRISSO e rosuvastatina (substrato sensibile di BCRP) ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di rosuvastatina del 35% e del 72%, rispettivamente. I pazienti in trattamento con medicinali concomitanti la cui eliminazione dipende da BCRP e con un indice terapeutico stretto devono essere monitorati attentamente per rilevare la comparsa di eventuali segni di variazione della tollerabilità del medicinale concomitante, a seguito dell'incrementata esposizione durante il trattamento con TAGRISSO (vedere paragrafo 5.2).

In uno studio clinico di farmacocinetica, la co-somministrazione di TAGRISSO e simvastatina (substrato sensibile di CYP3A4) ha diminuito l'AUC e la  $C_{max}$  di simvastatina del 9% e del 23%, rispettivamente. Queste variazioni sono esigue e non hanno probabilmente alcuna rilevanza clinica. Interazioni farmacocinetiche cliniche con substrati di CYP3A4 sono improbabili. Le interazioni enzimatiche regolate dal Recettore X del Pregnano (PXR), oltre che dal CYP3A4 non sono state studiate. Un rischio di diminuita esposizione ai contraccettivi ormonali non può essere escluso.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di prevenire la gravidanza durante il trattamento con TAGRISSO. I pazienti devono essere avvertiti di usare un metodo contraccettivo efficace per i seguenti periodi successivi al completamento della terapia con questo medicinale: almeno 2 mesi per le donne e 4 mesi per gli uomini. Non può essere escluso un rischio di diminuita esposizione ai contraccettivi ormonali.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di osimertinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli

studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (embrioletalità, crescita ridotta dei feti e decesso neonatale, vedere paragrafo 5.3). Sulla base del suo meccanismo d'azione e dei dati preclinici, si ritiene che osimertinib possa causare danni al feto quando somministrato durante la gravidanza. TAGRISSO non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con osimertinib.

#### Allattamento

Non è noto se osimertinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di osimertinib o dei suoi metaboliti nel latte di animali. Tuttavia, osimertinib e i suoi metaboliti sono stati rilevati nei cuccioli lattanti e ci sono stati effetti avversi sulla crescita e sopravvivenza del cucciolo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con TAGRISSO.

#### Fertilità

Non esistono dati riguardanti l'effetto di TAGRISSO sulla fertilità nell'uomo. I risultati degli studi condotti su animali hanno dimostrato che osimertinib ha effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili, e potrebbe compromettere la fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

TAGRISSO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

#### Studi in pazienti con NSCLC positivo per la mutazione T790M di EGFR precedentemente trattati con un EGFR TKI

I dati sotto descritti riflettono l'esposizione a TAGRISSO in 690 pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule positivo per la mutazione T790M di EGFR che hanno ricevuto una precedente linea di terapia con un EGFR TKI. Questi pazienti hanno ricevuto TAGRISSO alla dose di 80 mg al giorno in uno studio randomizzato di Fase 3 (AURA3 - solo seconda linea) e 2 studi a braccio singolo (AURAex e AURA2 - seconda linea o superiore) (vedere paragrafo 5.1). Nello studio AURA3, la durata mediana del trattamento è stata 8,1 mesi per pazienti nel braccio TAGRISSO (n=279) e 4,2 mesi per pazienti nel braccio di chemioterapia (n=136). La maggior parte dei pazienti negli studi di Fase 2 aggregati erano pesantemente pre-trattati: il 68% dei pazienti avevano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento e il 46% avevano ricevuto 3 o più linee di terapia precedenti. In aggiunta alla terapia con EGFR-TKI, approssimativamente due terzi (63%) dei pazienti avevano ricevuto una precedente chemioterapia a base di platino. La durata mediana globale del trattamento negli studi AURAex e AURA2 è stata di 13 mesi (N=411). Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse erano di grado 1 o 2, in termini di severità. Le reazioni avverse da farmaco (ADR) segnalate più comunemente sono state diarrea (44%) ed eruzione cutanea (41%). Le percentuali degli eventi avversi di grado 3 e 4, osservate in entrambi gli studi, erano pari al 26% e al 2%, rispettivamente. Nei pazienti trattati con TAGRISSO 80 mg una volta al giorno, sono state effettuate riduzioni della dose in seguito alla comparsa di reazioni avverse nel 2,3% dei pazienti. Il tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi o parametri di laboratorio anomali è stato pari al 6,5%.

I pazienti con una storia medica pregressa di ILD, ILD farmaco-indotta, polmonite da radiazione che richiedeva trattamento con steroidi o qualsiasi evidenza di ILD clinicamente attiva, sono stati esclusi dagli studi clinici. Pazienti con anomalie clinicamente rilevanti nel ritmo e conduzione, come misurato tramite elettrocardiogramma a riposo (ECG) (per es. intervallo QTc superiore a 470 ms) sono stati esclusi da questi studi. I pazienti sono stati valutati per LVEF allo screening e successivamente ogni 12 settimane.

### Tabella delle reazioni avverse

Le Reazioni Avverse sono state assegnate per le categorie di frequenza nella Tabella 2 dove possibile in base all'incidenza di segnalazioni di eventi avversi comparabili in un set di dati aggregato dai 690 pazienti precedentemente trattati, positivi per la mutazione T790M del EGFR, che hanno ricevuto TAGRISSO alla dose di 80 mg al giorno negli studi AURA3, AURAex e AURA 2.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. All'interno di ogni classe di sistemi e organi, le reazioni avverse da farmaco sono classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti indicate per prime. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse da farmaco sono riportate in ordine di gravità decrescente. Inoltre, la categoria corrispondente della frequenza per ogni reazione avversa è basata sulla convenzione CIOMS III ed è definita nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). La Tabella 2 riassume le reazioni avverse dagli studi AURAex (Fase II), AURA 2 e AURA3 per pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di TAGRISSO.

**Tabella 2. Reazioni avverse riportate negli studi AURA<sup>a</sup>**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine MedDRA	Descrittore di CIOMS/frequenza generale (tutti i gradi CTCAE) <sup>b</sup>	Frequenza di grado CTCAE 3 o maggiore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Malattia polmonare interstiziale <sup>c</sup>	Comune (3,2%) <sup>d</sup>	1,3%
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Molto comune (44%)	1,0%
	Stomatite	Molto comune (15%)	0%
<b>Patologie dell'occhio</b>	Cheratite <sup>e</sup>	Non comune (0,9%)	0%
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Eruzione cutanea <sup>f</sup>	Molto comune (41%)	0,7%
	Secchezza della cute <sup>g</sup>	Molto comune (29%)	0%
	Paronichia <sup>h</sup>	Molto comune (27%)	0%
	Prurito <sup>i</sup>	Molto comune (15%)	0%
<b>Esami diagnostici</b>	Prolungamento dell'intervallo QTc <sup>j</sup>	Non comune (0,7%)	
<b>(Dati basati su risultati di test presentati come variazioni dei gradi CTCAE)</b>	Diminuzione della conta piastrinica <sup>k</sup>	Molto comune (54%)	2,1%
	Diminuzione dei leucociti <sup>k</sup>	Molto comune (66%)	2,4%
	Diminuzione dei neutrofili <sup>k</sup>	Molto comune (32%)	4,3%

<sup>a</sup> I dati ottenuti dallo studio di Fase 3 (AURA3) e Fase 2 (studi AURAex e AURA2) sono cumulativi; sono riportati soltanto gli eventi osservati nei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di TAGRISSO.

<sup>b</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versione 4.0.

<sup>c</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati: malattia polmonare interstiziale e polmonite.

<sup>d</sup> Sono stati segnalati 4 eventi CTCAE di grado 5 (ad esito fatale).

- <sup>e</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati: Cheratite, cheratite puntata, erosione corneale, difetto epiteliale corneale, difetto corneale.
- <sup>f</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati in eruzione cutanea: eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pustolosa, eritema, follicolite, acne, dermatite e dermatite acneiforme.
- <sup>g</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati: secchezza cutanea, fessure cutanee, xerosi, eczema.
- <sup>h</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati: alterazioni del letto ungueale, infiammazione del letto ungueale, dolorabilità del letto ungueale, cambiamento di colore delle unghie, alterazione ungueale, tossicità ungueale, distrofia ungueale, infezione delle unghie, striature ungueali, onicoclasia, onicolisi, onicomadesi, paronichia.
- <sup>i</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati: prurito, prurito generalizzato, prurito della palpebra.
- <sup>j</sup> Rappresenta l'incidenza dei pazienti che hanno avuto un prolungamento dell'intervallo QTcF>500msec.
- <sup>k</sup> Rappresenta l'incidenza dei risultati degli esami di laboratorio, non di eventi avversi riportati.

**Tabella 3. ADR nello studio AURA3<sup>a</sup>**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	TAGRISSO frequenza totale (N=279)		Chemioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) frequenza totale (N=136)	
	Qualsiasi Grado (%)	Grado 3 o maggiore (%)	Qualsiasi Grado (%)	Grado 3 o maggiore (%)
<b>Termine MedDRA Preferito</b>				
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Malattia polmonare interstiziale <sup>b,c</sup>	3,6	0,4	0,7	0,7
<b>Patologie dell'occhio</b>				
Cheratite <sup>d</sup>	1,1	0	0,7	0
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Diarrea	41	1,1	11	1,5
Stomatite	15	0	15	1,5
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
Eruzione cutanea <sup>e</sup>	34	0,7	5,9	0
Secchezza della cute <sup>f</sup>	23	0	4,4	0
Paronichia <sup>g</sup>	22	0	1,5	0
Prurito <sup>h</sup>	13	0	5,1	0
<b>Esami diagnostici</b>				
Prolungamento dell'intervallo QTc <sup>i</sup>	1,4	0	0,7	0
<b>(Dati basati su risultati di test presentati come variazioni dei gradi CTCAE)</b>				
Diminuzione della conta piastrinica <sup>j</sup>	46	0,7	48	7,4
Diminuzione dei leucociti <sup>j</sup>	61	1,1	75	5,3
Diminuzione dei neutrofili <sup>j</sup>	27	2,2	49	12

<sup>a</sup> I dati sono cumulativi per lo studio AURA3; sono riportati soltanto gli eventi osservati nei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di TAGRISSO.

<sup>b</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati: malattia polmonare interstiziale e polmonite.

<sup>c</sup> È stato segnalato 1 evento CTCAE di grado 5 (ad esito fatale).

<sup>d</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati: Cheratite, cheratite puntata, erosione corneale, difetto epiteliale corneale, difetto corneale.

<sup>e</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati in eruzione cutanea: eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculopapulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pustolosa, eritema, follicolite, acne, dermatite e dermatite acneiforme.

<sup>f</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati: secchezza cutanea, fessure cutanee, xerosi, eczema.

- <sup>g</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati: alterazioni delle unghie, alterazioni del letto ungueale, infiammazione del letto ungueale, dolorabilità del letto ungueale, cambiamento di colore delle unghie, alterazione ungueale, distrofia ungueale, infezione delle unghie, striature ungueali, onicoclasia, onicolisi, onicomadesi, paronichia.
- <sup>h</sup> Include i casi riportati nei termini raggruppati: prurito, prurito generalizzato, prurito della palpebra.
- <sup>i</sup> Rappresenta l'incidenza dei pazienti che hanno avuto un prolungamento dell'intervallo QTcF>500msec.
- <sup>j</sup> Rappresenta l'incidenza dei risultati degli esami di laboratorio, non di eventi avversi riportati.

I risultati di sicurezza negli studi a braccio singolo di fase 2 AURAex e AURA2 sono stati generalmente consistenti con i risultati osservati nel braccio di TAGRISSO nello studio AURA3. Non è stata osservata alcuna tossicità addizionale o inaspettata e gli eventi avversi sono coerenti per tipo, gravità e frequenza.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Malattia polmonare interstiziale (ILD)

Negli studi AURA, l'incidenza di ILD era pari al 8,2% nei pazienti di etnia giapponese, all'1,9% nei pazienti di etnia asiatica (non giapponesi) e al 2,9% nei pazienti non asiatici. Il tempo mediano all'insorgenza di ILD o reazioni avverse simil-ILD è stato pari a 2,8 mesi (vedere paragrafo 4.4).

##### Prolungamento dell'intervallo QTc

Degli 833 pazienti reclutati negli studi AURA trattati con TAGRISSO 80 mg, lo 0,7% dei pazienti (n=6) ha evidenziato un QTc superiore a 500 msec e il 2,9% dei pazienti (n=24) ha presentato un aumento del QTc rispetto al basale superiore a 60 msec. Un'analisi farmacocinetica di TAGRISSO ha consentito di predire un aumento concentrazione-dipendente del prolungamento dell'intervallo QTc. Non sono state riportate aritmie correlate al QTc negli studi AURA (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### Disturbi gastrointestinali

Negli studi AURA, la diarrea è stata riportata nel 43,5% dei pazienti, di cui nel 36,8% gli eventi erano di grado 1, nel 5,5% di grado 2 e nel 1,0% di grado 3; non sono stati riportati eventi di grado 4 o 5. La riduzione della dose è stata necessaria, nello 0,3% dei pazienti e l'interruzione della dose nello 0,7%. Un evento (0,1%) ha portato all'interruzione del trattamento. Nello studio AURA3 il tempo mediano all'insorgenza è stato di 22 giorni e la durata mediana degli eventi di Grado 2 è stata di 5,5 giorni.

##### Anziani

Nello studio AURA3 (N=279), il 41% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni, di questi il 15% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Rispetto ai soggetti più giovani (<65 anni), un maggior numero di soggetti di età ≥ 65 anni ha riportato reazioni avverse che hanno richiesto modifiche della dose di farmaco (interruzioni o riduzioni) (5,3% *versus* 4,2%). I tipi di eventi avversi riportati sono risultati simili a prescindere dall'età. I pazienti più anziani hanno riportato un maggior numero di reazioni avverse di grado 3 o superiore rispetto ai pazienti più giovani (5,3% *versus* 2,4%). Non sono state riscontrate differenze complessive in termini di efficacia tra questi soggetti e quelli più giovani. Un quadro simile nei risultati di sicurezza ed efficacia è stato osservato nell'analisi degli studi AURA di Fase 2.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici di TAGRISSO, un numero limitato di pazienti è stato trattato con dosi giornaliere fino a 240 mg senza registrare casi di tossicità dose-limitante. In questi studi, i pazienti trattati con dosi giornaliere di TAGRISSO pari a 160 mg e 240 mg hanno evidenziato un aumento della frequenza e della severità di alcuni eventi avversi tipici dei TKI dell'EGFR (principalmente diarrea ed eruzione cutanea), in confronto a quanto osservato con la dose di 80 mg. Esiste un'esperienza limitata in relazione ai sovradosaggi accidentali nell'uomo. Tutti i casi rappresentavano incidenti isolati di

pazienti che hanno assunto una dose giornaliera supplementare di TAGRISSO per errore, senza manifestare conseguenze cliniche.

Non esiste alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio con TAGRISSO. In caso di sospetto sovradosaggio, TAGRISSO deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitore della proteina chinasi; codice ATC: L01XE35.

#### Meccanismo d'azione

Osimertinib è un inibitore della tirosin-chinasi (TKI). È un inibitore irreversibile dei recettori per il fattore di crescita epidermico (EGFR), che presenta mutazioni sensibilizzanti (EGFRm) e la mutazione di resistenza ai TKI T790M.

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che osimertinib ha una elevata potenza e attività inibitoria contro l'EGFR in una serie di linee cellulari di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con mutazioni sensibilizzanti e mutazione T790M dell'EGFR rilevanti da un punto di vista clinico (IC<sub>50</sub> apparenti da 6 nM a 54 nM contro fosfo-EGFR). Questo determina l'inibizione della crescita cellulare, mostrando nel contempo un'attività significativamente minore nei confronti dell'EGFR nelle linee cellulari wild-type (IC<sub>50</sub> apparenti da 480 nM a 1,8 µM contro fosfo-EGFR). In *vivo* la somministrazione orale di osimertinib causa la riduzione delle dimensioni del tumore in modelli murini transgenici che hanno subito uno xenotrapianto di NSCLC che presenta la mutazione T790M dell'EGFR.

#### Elettrofisiologia cardiaca

Il potenziale prolungamento dell'intervallo QTc di TAGRISSO è stato valutato in 210 pazienti che hanno ricevuto 80 mg di osimertinib al giorno nell'ambito dello studio AURA2. Sono stati raccolti ECG seriali in seguito alla somministrazione di una singola dose e allo stato stazionario per valutare l'effetto di osimertinib sugli intervalli QTc. Un'analisi farmacocinetica ha consentito di predire un prolungamento dell'intervallo QTc farmaco-correlato a 80 mg di 14 msec con un limite superiore di 16 msec (IC al 90%).

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Pazienti con NSCLC positivo per la mutazione T790M pretrattati - AURA3*

L'efficacia e la sicurezza di TAGRISSO per il trattamento di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico la cui malattia è progredita durante o dopo una terapia con un EGFR TKI, è stata dimostrata in uno studio di Fase 3 randomizzato, in aperto, con controllo attivo (AURA3). Tutti i pazienti dovevano avere NSCLC positivo per la mutazione T790M dell'EGFR identificata tramite il test di mutazione dell'EGFR Cobas eseguito in un laboratorio centrale prima della randomizzazione. Lo stato della mutazione T790M è stato inoltre valutato usando ctDNA estratto da un campione di plasma durante lo screening. L'esito primario di efficacia è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) come valutato dallo sperimentatore. Valutazioni di efficacia aggiuntive includevano ORR, DoR e sopravvivenza globale (OS) come valutato dallo sperimentatore.

I pazienti sono stati randomizzati in proporzione 2:1 (TAGRISSO: doppietta chemioterapica a base di platino) a ricevere TAGRISSO (n=279) o doppietta chemioterapica a base di platino (n=140). La randomizzazione è stata stratificata per etnia (Asiatica e non Asiatica). I pazienti nel braccio TAGRISSO hanno ricevuto TAGRISSO 80 mg per via orale una volta al giorno fino ad intolleranza

alla terapia, o fintanto che lo sperimentatore non ha determinato che il paziente non traeva più beneficio clinico. Il regime chemioterapico consisteva in pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con carboplatino AUC5 o pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni fino a 6 cicli. I pazienti in cui la malattia non è progredita dopo quattro cicli di chemioterapia a base di platino potevano ricevere la terapia di mantenimento con pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni). Ai pazienti nel braccio chemioterapico che hanno avuto una progressione radiologica oggettiva (rilevata dallo sperimentatore e confermata da una revisione delle immagini centralizzata indipendente) è stata data l'opportunità di iniziare il trattamento con TAGRISSO.

Le caratteristiche demografiche e della malattia della popolazione totale in studio al basale erano: età mediana 62, anni  $\geq 75$  (15%), sesso femminile (64%), bianchi (32%), Asiatici (65%), soggetti non fumatori (68%), performance status WHO 0 o 1 (100%). Il cinquantaquattro per cento (54%) dei pazienti avevano metastasi viscerali extra-toraciche, incluso il 34% con metastasi cerebrali (identificate come lesione all'encefalo al basale, anamnesi medica, e/o precedente intervento chirurgico, e/o precedente radioterapia per metastasi cerebrali) ed il 23% con metastasi al fegato. Il quarantuno per cento (41%) dei pazienti aveva malattia metastatica ossea.

AURA3 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nei pazienti trattati con TAGRISSO rispetto alla chemioterapia. I risultati di efficacia dallo studio AURA3 in base alla valutazione dello sperimentatore sono riassunte nella Tabella 4, e le curve di Kaplan-Meier per la PFS sono mostrate nella Figura 1. I dati di sopravvivenza globale non sono maturi al tempo di questa analisi iniziale di OS.

**Tabella 4. Risultati di efficacia dello studio AURA3 in base alla valutazione dello sperimentatore**

<b>Parametro di Efficacia</b>	<b>TAGRISSO (N=279)</b>	<b>Chemioterapia (N=140)</b>
<b>Sopravvivenza libera da Progressione</b>		
Numero di Eventi (% maturità)	140 (50)	110 (79)
Mediana, Mesi (IC 95%)	10,1 (8,3, 12,3)	4,4 (4,2, 5,6)
HR (IC 95%); P-value	0,30 (0,23, 0,41); P-value <0,001	
<b>Sopravvivenza Globale<sup>1</sup></b>		
Numero di Morti (% maturità)	69 (24,7)	40 (28,6)
OS Mediana, Mesi (IC 95%)	NC (20,5, NC)	NC (20,5, NC)
HR (IC 95%); P-value	0,72 (0,48, 1,09); P-value = 0,121	
<b>Tasso di Risposta Obiettiva<sup>2</sup></b>		
Numero di risposte, Tasso di Risposta (IC 95%)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Odds ratio (IC 95%); P-value	5,4 (3,5, 8,5); P-value <0,001	
<b>Durata della Risposta (DoR)<sup>2</sup></b>		
Mediana, Mesi (IC 95%)	9,7 (8,3, 11,6)	4,1 (3,0, 5,6)

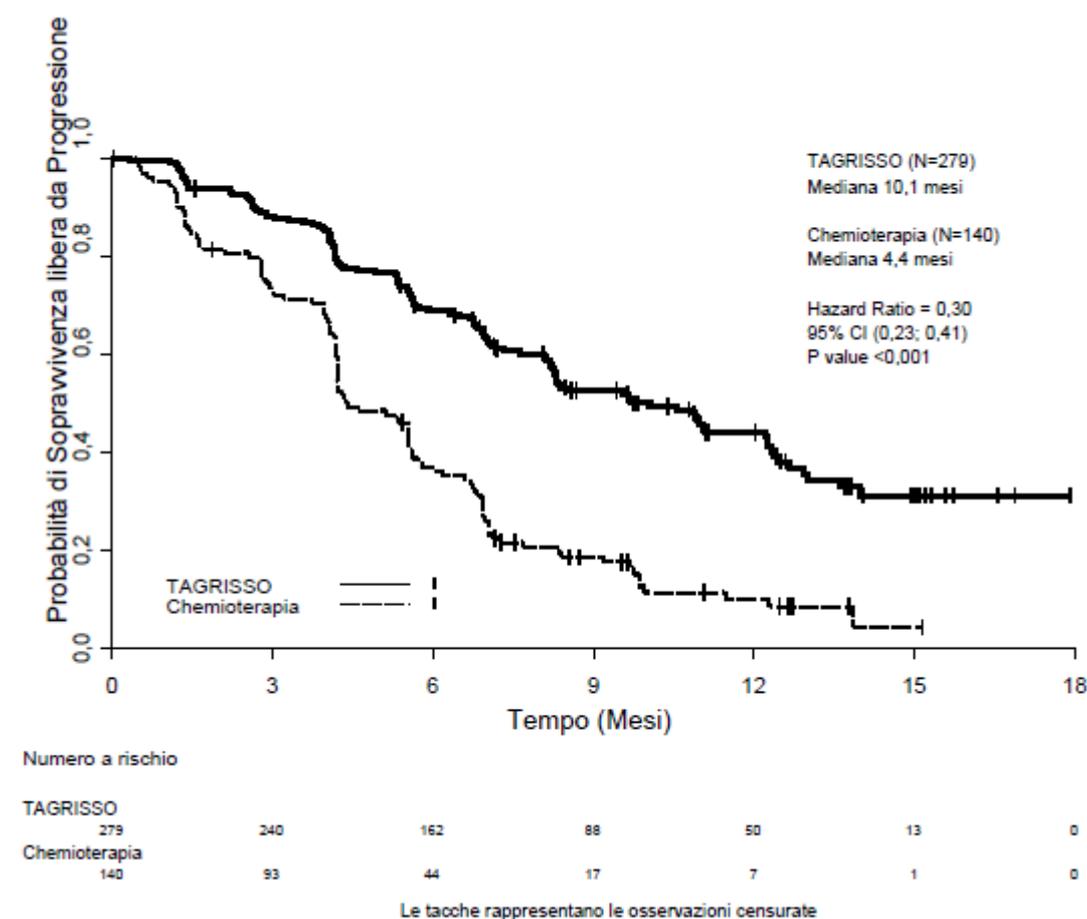
HR=Hazard Ratio; IC=intervallo di confidenza; NC=non calcolabile

Tutti i risultati di efficacia sono basati sulla valutazione dello sperimentatore secondo i criteri RECIST

<sup>1</sup>La prima analisi di OS è stata effettuata approssimativamente 4 mesi dopo l'analisi primaria della PFS. L'analisi di OS non è stata aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti del crossover (94 [67%] pazienti nel braccio chemioterapico hanno ricevuto successivamente il trattamento con osimertinib).

<sup>2</sup>I risultati di ORR e DoR valutati dallo sperimentatore sono consistenti con i risultati riportati tramite un Comitato di Revisione Centrale Indipendente in Cieco (BICR); la ORR valutata tramite BICR è stata 64,9% [IC 95%: 59,0, 70,5] per osimertinib e 34,3 % [IC 95%: 26,5, 42,8] per la chemioterapia; la DoR valutata tramite BICR è stata di 11,2 mesi (IC 95%: 8,3, NC) per osimertinib e 3,1 mesi (IC 95%: 2,9, 4,3) per la chemioterapia.

**Figura 1. Curve di Kaplan-Meier della Sopravvivenza Libera da Progressione in base alla valutazione dello sperimentatore nello studio AURA3**



Un'analisi di sensibilità della PFS è stata condotta da un Comitato di Revisione Centrale Indipendente in Cieco (BICR) ed ha mostrato una PFS mediana di 11,0 mesi con TAGRISSO rispetto a 4,2 mesi con la chemioterapia. Questa analisi ha dimostrato un effetto del trattamento consistente (HR 0,28; IC 95%: 0,20, 0,38) con quello osservato con la valutazione dello sperimentatore.

Miglioramenti clinicamente significativi in termini di PFS con valori di HR inferiori a 0,50 a favore dei pazienti in trattamento con TAGRISSO rispetto ai pazienti in chemioterapia, sono stati osservati consistentemente in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, che includono etnia, età, genere, fumo, tipo di mutazione EGFR (delezione dell'Esone 19 e L858R).

#### Dati di efficacia sulle metastasi cerebrali nello studio AURA3

I pazienti con metastasi cerebrali stabili e asintomatiche non richiedenti steroidi per almeno 4 settimane prima dell'inizio dello studio sono stati eleggibili ad essere randomizzati nello studio. Una valutazione BICR dell'efficacia sul SNC secondo i criteri RECIST v1.1 nel sottogruppo di 116/419 (28%) pazienti identificati per avere metastasi al SNC nel corso dello screening basale è riassunta nella Tabella 5.

**Tabella 5. Efficacia sul SNC valutata dal BICR nei pazienti con metastasi cerebrali evidenziate mediante esame strumentale all'encefalo al basale nello studio AURA3**

<b>Parametro di Efficacia</b>	<b>TAGRISSO</b>	<b>Chemioterapia</b>
<b>Tasso di Risposta Obiettiva SNC<sup>1</sup></b>		
Tasso di risposta SNC % (n/N) (IC 95%)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Odds ratio (IC 95%); P-value	5,1 (1,4, 21); 0,015	
<b>Durata della Risposta SNC<sup>2</sup></b>		
Mediana, Mesi (IC 95%)	8,9 (4,3, NC)	5,7 (NC, NC)
<b>Tasso di controllo di malattia SNC</b>		
Numero con controllo della malattia SNC tasso di controllo della malattia	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Odds ratio (IC 95%); P-value	3 (1,2, 7,9); 0,021	
<b>Sopravvivenza libera da progressione SNC</b>		
	N=75	N=41
Numero di Eventi (% maturità)	19 (25)	16 (39)
Mediana, Mesi (IC 95%)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2, 9,7)
HR (IC 95%); P-value	0,32 (0,15, 0,69); 0,004	

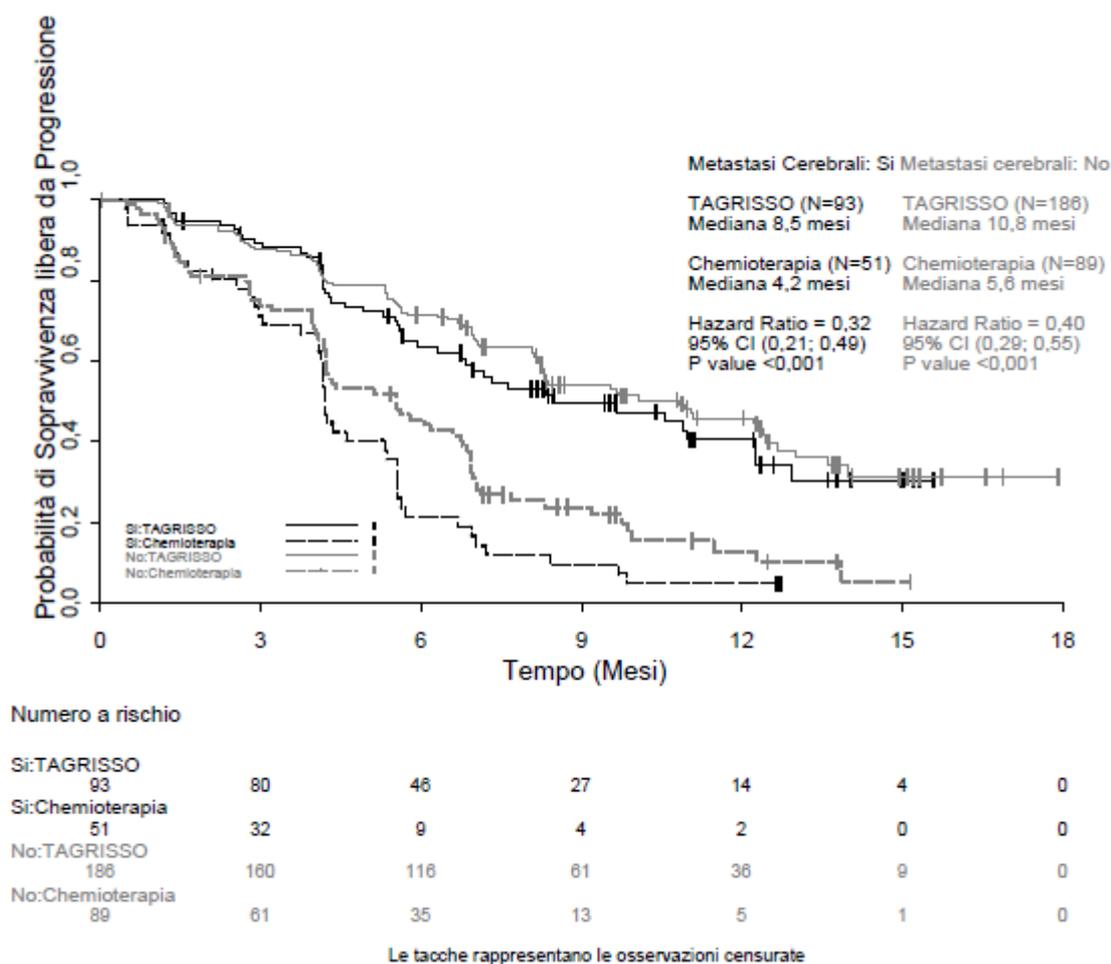
<sup>1</sup> Tasso di Risposta Obiettiva SNC e Durata della Risposta determinate secondo i criteri RECIST v1.1 da BICR SNC nella popolazione valutabile per risposta (lesioni SNC misurabili al basale secondo BICR) n=30 per TAGRISSO e n=16 per Chemioterapia

<sup>2</sup> Basato solo su pazienti con risposta; DoR definita come il tempo che intercorre dalla data di prima risposta documentata (risposta completa o risposta parziale) fino a progressione o morte; DCR definita come la proporzione di pazienti con risposta (risposta completa o risposta parziale), o malattia stabile  $\geq 6$  settimane

<sup>3</sup> Sopravvivenza libera da progressione SNC determinata secondo i criteri RECIST v1.1 da BICR SNC nell'analisi di tutta la popolazione (lesioni SNC misurabili e non misurabili al basale secondo BICR) n=75 per TAGRISSO e n=41 per Chemioterapia  
A HR<1 a favore di TAGRISSO

Nello studio AURA3 è stata effettuata una valutazione della PFS in un sottogruppo pre-specificato in base alla presenza di metastasi encefaliche all'inizio dello studio ed è mostrata nella Figura 2.

**Figura 2. PFS globale secondo la valutazione dello sperimentatore in AURA3 in base alla presenza di metastasi cerebrali all'arruolamento, curve di Kaplan-Meier (intera popolazione)**



Lo studio AURA3 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in termini di PFS nei pazienti che ricevono TAGRISSO rispetto ai pazienti che ricevono la chemioterapia indipendentemente dallo stato delle metastasi cerebrali all'arruolamento nello studio.

### Esiti Riportati dai Pazienti

I sintomi riportati dai pazienti e le condizioni di salute relative alla qualità della vita (HRQL) sono state raccolte elettronicamente con l'uso di EORTC QLQ-C30 e il suo modulo per il tumore al polmone (EORTC QLQ-LC13). Il LC13 è stato somministrato inizialmente una volta a settimana per le prime 6 settimane, poi ogni 3 settimane prima e dopo progressione. Il C30 è stato valutato ogni 6 settimane prima e dopo progressione.

### *Analisi dei sintomi chiave del tumore al polmone*

TAGRISSO ha migliorato i sintomi riportati dai pazienti rispetto alla chemioterapia dimostrando una differenza statisticamente significativa nel cambiamento medio rispetto al basale in confronto alla chemioterapia durante tutto il periodo dalla randomizzazione fino a 6 mesi per 5 sintomi PRO primari pre-specificati (perdita di appetito, tosse, dolore toracico, dispnea e affaticamento) come mostrato nella Tabella 6.

**Tabella 6. Modello misto con applicazione a misure ripetute– sintomi specifici per il tumore del polmone – cambiamento medio rispetto al basale nei pazienti che hanno ricevuto TAGRISSO rispetto a quelli che hanno ricevuto la chemioterapia**

	Perdita di Appetito		Tosse		Dolore Toracico		Dispnea		Affaticamento	
<b>Bracci</b>	TAGRIS SO (279)	Chemioter apia (140)	TAGRIS SO (279)	Chemioter apia (140)	TAGRIS SO (279)	Chemioter apia (140)	TAGRIS SO (279)	Chemioter apia (140)	TAGRIS SO (279)	Chemioter apia (140)
<b>N</b>	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
<b>Media aggiust ata</b>	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
<b>Differen za Stimata (IC 95%)</b>	-8,24 (-12,88, 3,60)		-5,53 (-8,89, -2,17)		-5,36 (-8,20, -2,53)		-7,09 (-9,86, -4,33)		-10,39 (-14,55, -6,23)	
<b>p-value</b>	p <0,001		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Media aggiustata e differenze stimate ottenute da un'analisi mediante modello misto con applicazione a misure ripetute (MMRM). Il modello includeva paziente, trattamento, visita, rapporto tra trattamento e visita, punteggio dei sintomi al basale e rapporto tra il punteggio dei sintomi al basale e la visita e utilizzo di una matrice di covarianza non strutturata

#### *Analisi di miglioramento della HRQL e della funzionalità fisica*

I pazienti in trattamento con TAGRISSO hanno raggiunto in modo significativamente maggiore un miglioramento clinicamente significativo superiore o uguale a 10 punti dello stato di salute globale e della funzionalità fisica secondo il questionario EORTC-C30 rispetto alla chemioterapia durante il periodo di studio. Odds Ratio (OR) dello stato di salute globale: 2,11, (IC 95% 1,24, 3,67, p=0,007); OR funzionalità fisica 2,79 (IC 95% 1,50, 5,46, p=0,002).

#### *Pazienti con NSCLC positivi alla mutazione T790M pretrattati - AURAex e AURA2*

Sono stati condotti due studi clinici in aperto, a singolo braccio, AURAex (Fase 2 coorte di estensione, n=201) e AURA2 (n=210), in pazienti con carcinoma polmonare positivo per la mutazione T790M dell'EGFR con progressione di malattia ad una o più precedenti terapie sistemiche, compreso un TKI dell'EGFR. Tutti i pazienti dovevano avere NSCLC positivo per la mutazione T790M dell'EGFR identificata tramite il test di mutazione dell'EGFR Cobas eseguito in un laboratorio centrale prima del trattamento. Lo stato della mutazione T790M è stato inoltre valutato retrospettivamente utilizzando ctDNA estratto da un campione di plasma prelevato durante lo screening. Tutti i pazienti hanno ricevuto TAGRISSO a una dose pari a 80 mg una volta al giorno. La misura dell'outcome di efficacia primario di questi due studi era l'ORR secondo RECIST v1.1, come valutato da una revisione centrale in cieco indipendente (BICR). Le misure degli outcome di efficacia secondari includevano la durata della risposta (DoR), e la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Le caratteristiche basali della popolazione totale in studio (AURAex e AURA2) erano le seguenti: età mediana pari a 63 anni, il 13% dei pazienti aveva un'età  $\geq 75$  anni, donne (68%), soggetti di etnia bianca (36%) e asiatici (60%). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad almeno una linea precedente di terapia. Il trentuno per cento (31%) (N=129) aveva ricevuto 1 precedente linea di terapia (solo trattamento con EGFR-TKI), il 69% (N=282) aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia. Il settantadue per cento (72%) dei pazienti non aveva mai fumato, il 100% dei pazienti aveva un performance status secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) pari a 0 o 1. Il cinquantanove per cento (59%) dei pazienti aveva metastasi viscerali extra-toraciche inclusi il 39% con metastasi cerebrali (identificate come lesione encefalica al basale, anamnesi medica, e/o precedente chirurgia e/o precedente radioterapia alle metastasi cerebrali) ed il 29% con metastasi epatiche. Il quarantasette per cento (47%) dei pazienti avevano metastasi ossee. La durata mediana del follow-up per la PFS era pari a 12,6 mesi.

Nei 411 pazienti pretrattati con mutazione positiva per la mutazione T790M dell'EGFR, l'ORR totale valutato da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR) era 66% (IC 95%: 61, 71). Nei pazienti con una risposta confermata dal BICR, la DoR mediana era di 12,5 mesi (IC 95%: 11,1, NE). L'ORR valutato da BICR nello studio AURAex era il 62% (IC 95%: 55, 68) e il 70% (IC 95%: 63, 77) nello studio AURA2. La PFS mediana era 11,0 mesi (IC 95% 9,6, 12,4).

Sono stati osservati secondo BICR tassi di risposta obiettiva superiori al 50% in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, inclusi linea di terapia, etnia, età e regione.

Nella popolazione valutabile per la risposta, l'85% (223/262) aveva documentazione di risposta al momento della prima valutazione (6 settimane); il 94% (247/262) disponeva di documentazione di risposta alla seconda valutazione (12 settimane).

#### Dati di efficacia nelle metastasi cerebrali negli studi di Fase 2 (AURAex e AURA2)

Una valutazione secondo BICR dell'efficacia a livello encefalico sulla base dei criteri RECIST v 1.1 è stata effettuata in un sottogruppo di 50 pazienti (su 411) identificati per avere metastasi cerebrali misurabili sulla base della scansione cerebrale al basale. È stato osservato un ORR delle metastasi cerebrali del 54% (27/50 pazienti; IC 95%: 39,3, 68,2) di cui il 12% di queste risposte erano risposte complete.

Non sono stati condotti studi clinici nei pazienti con NSCLC positivi per mutazione de novo EGFR T790M.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TAGRISSO in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per NSCLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I parametri farmacocinetici di osimertinib sono stati caratterizzati in soggetti sani e in pazienti affetti da NSCLC. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance plasmatica apparente di osimertinib è 14,2 L/ora, il volume apparente di distribuzione è 997 L e l'emivita terminale di circa 48 ore. L'AUC e la  $C_{max}$  sono aumentate proporzionalmente alla dose in un range di dose da 20 a 240 mg. La somministrazione di osimertinib una volta al giorno determina un accumulo pari circa a 3 volte con esposizioni allo stato stazionario ottenute con 15 giorni di trattamento. Allo stato stazionario, con intervalli di somministrazione oltre le 24 ore, le concentrazioni plasmatiche in circolo sono mantenute solitamente entro un range di 1,6 volte.

#### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di TAGRISSO, le concentrazioni plasmatiche di picco di osimertinib sono state ottenute con un  $t_{max}$  mediano (min-max) di 6 (3 - 24) ore, con diversi picchi osservati nell'arco delle prime 24 ore in alcuni pazienti. La biodisponibilità assoluta di TAGRISSO è del 70% (IC al 90% 67, 73). In base ad uno studio farmacocinetico clinico condotto in pazienti trattati con 80 mg, l'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di osimertinib in misura clinicamente significativa (aumento dell'AUC del 6% (IC al 90% -5, 19); diminuzione della  $C_{max}$  del 7% (IC al 90% -19, 6)). In volontari sani che hanno assunto una compressa da 80 mg, in cui il pH gastrico era aumentato dalla somministrazione di omeprazolo per 5 giorni, l'esposizione di osimertinib non è stata influenzata (aumento di AUC e  $C_{max}$  del 7% e del 2%, rispettivamente) con l'IC al 90% per il rapporto di esposizione che rientrava nel limite di 80-125%.

#### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di osimertinib allo stato stazionario ( $V_{ss}/F$ ) stimato nella popolazione è 997 L, indicando una distribuzione estesa nel tessuto. Non è stato possibile valutare il legame con le proteine plasmatiche a causa dell'instabilità; tuttavia, in base alle proprietà chimico-fisiche di osimertinib, il legame con le proteine plasmatiche è probabilmente elevato. È stato anche dimostrato

che osimertinib ha un legame covalente con le proteine plasmatiche nei ratti e nell'uomo, con l'albumina sierica umana e gli epatociti di ratto e umani.

### Biotrasformazione

Studi *in vitro* indicano che osimertinib è metabolizzato prevalentemente da CYP3A4 e CYP3A5. Tuttavia, con i dati attualmente disponibili, non possono essere completamente escluse vie metaboliche alternative. Sulla base di studi *in vitro* sono stati identificati successivamente 2 metaboliti farmacologicamente attivi (AZ7550 e AZ5104) nel plasma di modelli animali e nell'uomo in seguito alla somministrazione orale di osimertinib; AZ7550 ha mostrato un profilo farmacologico simile a TAGRISSO, mentre AZ5104 ha mostrato una potenza superiore contro l'EGFR mutato e wild-type. Entrambi i metaboliti sono comparsi lentamente nel plasma in seguito alla somministrazione di TAGRISSO ai pazienti, registrando un  $t_{max}$  mediano (min-max) rispettivamente di 24 (4-72) e 24 (6-72) ore. Nel plasma umano, osimertinib immodificato rappresentava lo 0,8%, con i 2 metaboliti che contribuivano allo 0,08% e allo 0,07% della radioattività totale, avendo la maggior parte della radioattività un legame covalente con le proteine plasmatiche. La media geometrica dell'esposizione di AZ5104 e AZ7550, in base all'AUC, era pari approssimativamente al 10% ciascuno dell'esposizione di osimertinib allo stato stazionario.

La via metabolica principale di osimertinib era l'ossidazione e la dealchilazione. Sono stati osservati almeno 12 componenti nei campioni raggruppati di urina e feci dell'uomo, con 5 componenti che rappresentavano >1% della dose, di cui osimertinib inalterato, AZ5104 e AZ7550 corrispondevano approssimativamente all'1,9, 6,6 e 2,7% della dose, mentre un addotto cisteinile (M21) e un metabolita sconosciuto (M25) costituivano l'1,5% e l'1,9% della dose, rispettivamente.

In base a studi *in vitro*, osimertinib è un inibitore competitivo di CYP 3A4/5 ma non di CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 2E1 a concentrazioni clinicamente rilevanti. In base a studi *in vitro*, osimertinib non è un inibitore di UGT1A1 e UGT2B7 a concentrazioni clinicamente rilevanti a livello epatico. L'inibizione intestinale di UGT1A1 è possibile, ma l'impatto clinico non è noto.

### Eliminazione

In seguito alla somministrazione orale di una singola dose pari a 20 mg, il 67,8% della dose è stato recuperato nelle feci (1,2% in forma immodificata), mentre il 14,2% della dose somministrata (0,8% in forma immodificata) è stato rilevato nell'urina in 84 giorni di raccolta dei campioni. Osimertinib in forma inalterata rappresentava approssimativamente il 2% dell'eliminazione con lo 0,8% nell'urina e l'1,2% nelle feci.

### Interazioni con proteine di trasporto

Studi *in vitro* hanno dimostrato che osimertinib non è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3. *In vitro*, osimertinib non inibisce OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, e MATE2K a concentrazioni clinicamente rilevanti. Comunque interazioni con i substrati MATE1 e OCT2 non possono essere escluse.

### Effetti di osimertinib su P-gp e BCRP

In base a studi *in vitro*, osimertinib è un substrato della glicoproteina P e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP), ma è improbabile che determini interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con principi attivi alle dosi cliniche. In base a dati raccolti *in vitro*, osimertinib è un inibitore di BCRP e Pgp. Le interazioni enzimatiche regolate dal Recettore X del Pregnano (PXR), oltre che dal CYP3A4 non sono state studiate (vedere paragrafo 4.5).

### Popolazioni speciali

In un'analisi farmacocinetica basata sulla popolazione (n=1088), non sono state individuate relazioni clinicamente significative tra l'esposizione prevista allo stato stazionario ( $AUC_{ss}$ ) e l'età del paziente (range: 25-91 anni), il sesso (65% sesso femminile), l'etnia (fra cui soggetti di etnia bianca, asiatica, giapponese, cinese e pazienti non asiatici non bianchi) e lo stato relativo al fumo di sigaretta (n=27 fumatori, n=329 ex fumatori). L'analisi farmacocinetica della popolazione ha rivelato che il peso corporeo era una covariata significativa, registrando una variazione inferiore al -20% dell' $AUC_{ss}$  di osimertinib prevista in un range di peso corporeo rispettivamente da 89 kg a 43 kg (quantili da 95% a

5%), in confronto all'AUC<sub>ss</sub> per il peso corporeo mediano di 60 kg. Prendendo in considerazione gli estremi del peso corporeo, da <43 kg a >89 kg, i rapporti del metabolita AZ5104 variavano da 11,8% a 9,6%, mentre per AZ7550 variavano da 12,8% a 8,1%, rispettivamente. In un'analisi farmacocinetica basata sulla popolazione, l'albumina sierica è stata identificata come una covariata significativa, registrando una variazione da -15% a +30% dell'AUC<sub>ss</sub> di osimertinib prevista in un range di albumina rispettivamente da 29 a 46 g/L (quantili da 95% a 5%) in confronto all'AUC<sub>ss</sub> per l'albumina basale mediana di 39 g/L. Queste variazioni dell'esposizione dovute a differenze del peso corporeo o dell'albumina al basale non sono considerate clinicamente rilevanti.

#### Compromissione epatica

Osimertinib viene eliminato principalmente attraverso il fegato e, di conseguenza, i pazienti con compromissione epatica possono avere un'esposizione superiore. Non è stato condotto alcun studio farmacocinetico in soggetti con compromissione epatica. In base all'analisi farmacocinetica della popolazione, non esisteva alcuna relazione tra i marker di funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) e l'esposizione di osimertinib. Il marcatore di compromissione epatica albumina sierica ha evidenziato un effetto sulla farmacocinetica di osimertinib. Gli studi clinici condotti hanno escluso i pazienti con AST o ALT >2,5x limite superiore di normalità (ULN), o in caso di tumore maligno sottostante, >5,0x ULN o con bilirubina totale >1,5x ULN. In base all'analisi farmacocinetica di 104 pazienti con compromissione epatica lieve, 8 pazienti con compromissione epatica moderata e 972 pazienti con funzione epatica normale, l'esposizione a osimertinib era simile. È disponibile un numero limitato di dati sui pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

#### Danno renale

Non è stato condotto alcun studio farmacocinetico in soggetti con danno renale. In base a un'analisi farmacocinetica della popolazione di 471 pazienti con danno renale lieve (CLcr da 60 a meno di 90 mL/min), 208 soggetti con danno renale di entità moderata (CLcr da 30 a <60 mL/min), 5 pazienti con danno renale severo (CLcr da 15 a <30 mL/min) e 402 soggetti con una funzione renale normale (maggiore o uguale a 90 mL/min), le esposizioni di osimertinib sono risultate simili. Il danno renale severo può influire sull'eliminazione dei medicinali eliminati per via epatica. I pazienti con CLcr inferiore a 15 mL/min non sono stati inclusi negli studi clinici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I risultati principali emersi da studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti e cani comprendevano alterazioni atrofiche, infiammatorie e/o degenerative a carico degli epiteli della cornea (accompagnate da traslucenza e opacità corneale nei cani all'esame oftalmologico), del tratto GI (compresa la lingua), della cute, degli apparati riproduttivi maschile e femminile con cambiamenti secondari nella milza. Questi risultati sono stati ottenuti a concentrazioni plasmatiche che erano inferiori rispetto a quelle osservate in pazienti trattati con la dose terapeutica pari a 80 mg. I risultati registrati dopo 1 mese di somministrazione del farmaco erano ampiamente reversibili entro 1 mese dall'interruzione del trattamento, fatta eccezione per il recupero parziale di alcune alterazioni corneali.

Dati non clinici indicano che osimertinib e il suo metabolita (AZ5104) bloccano il canale h-ERG, e l'effetto sul prolungamento del tratto QTc non può essere escluso.

#### Cancerogenesi e mutagenesi

Non sono stati realizzati studi di cancerogenicità con osimertinib. Osimertinib non ha causato danni genetici in saggi *in vitro* e *in vivo*.

#### Tossicità sulla funzione riproduttiva

Sono state rilevate alterazioni degenerative nei testicoli di ratti e cani esposti a osimertinib per ≥1 mese ed è stata riscontrata una diminuzione della fertilità maschile in ratti in seguito all'esposizione a osimertinib per 3 mesi. Questi effetti sono stati osservati a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti. Gli effetti patologici a carico dei testicoli, rilevati dopo 1 mese di trattamento, erano reversibili nei ratti; tuttavia, non è possibile pronunciarsi in via definitiva sulla reversibilità di queste lesioni nei cani.

Sulla base di studi su animali, la fertilità femminile può essere compromessa dal trattamento con osimertinib. Nell'ambito di studi di tossicità a dosi ripetute, sono stati riscontrati un aumento dell'incidenza di anestro, di degenerazione dei corpi lutei nelle ovaie e l'assottigliamento epiteliale dell'utero e della vagina in ratti esposti a osimertinib per  $\geq 1$  mese a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti. Gli effetti nelle ovaie osservati dopo 1 mese di trattamento erano reversibili. In uno studio sulla fertilità femminile nei ratti, la somministrazione di osimertinib alla dose di 20 mg/kg/die (approssimativamente equivalente alla dose clinica giornaliera raccomandata di 80 mg) non ha avuto effetti sul ciclo estrale o sul numero di femmine che diventano gravide, ma ha causato morti embrionali premature. Questi effetti hanno mostrato evidenza di reversibilità dopo 1 mese dall'interruzione del farmaco.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale modificato condotto nel ratto, osimertinib ha causato embriole탈ità quando è stato somministrato a ratti femmine gravide prima dell'impianto embrionale. Questi effetti sono stati osservati in associazione all'impiego di una dose tollerata dalle madri pari a 20 mg/kg, in cui l'esposizione era equivalente a quella umana alla dose raccomandata di 80 mg al giorno (in base all'AUC totale). L'esposizione a dosi pari e superiori a 20 mg/kg durante l'organogenesi ha determinato pesi ridotti dei feti, ma nessun effetto avverso sulla morfologia esterna o viscerale dei feti. Quando osimertinib è stato somministrato a ratti gravidi per tutta la durata della gestazione e successivamente durante il primo periodo dell'allattamento, è stata riscontrata un'esposizione dimostrabile a osimertinib e ai suoi metaboliti nei cuccioli allattati, oltre a una riduzione della loro sopravvivenza e ad una ridotta crescita (a dosi pari e superiori a 20 mg/kg).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione  
Sodio stearil fumarato

#### Rivestimento della compressa:

Alcool polivinilico  
Biossido di titanio (E 171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Ossido di ferro giallo (E 172)  
Ossido di ferro rosso (E 172)  
Ossido di ferro nero (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister Al/Al perforati per dose unitaria. Confezione da 30 x 1 compresse (3 blister).

Blister Al/Al perforati per dose unitaria. Confezione da 28 x 1 compresse (4 blister).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 2 Febbraio 2016  
Data del rinnovo più recente: 12 Dicembre 2016

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Lonza AG  
Walliser Werke  
Postfach  
CH-3930 Visp  
Svizzera

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
SVEZIA

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TAGRISSE 40 mg compresse rivestite con film  
osimertinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 40 mg di osimertinib (come mesilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 x 1 compresse rivestite con film  
28 x 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1086/001  
EU/1/16/1086/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tagrisso 40 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TAGRISSO 80 mg compresse rivestite con film  
osimertinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 80 mg di osimertinib (come mesilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 x 1 compresse rivestite con film  
28 x 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1086/002  
EU/1/16/1086/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tagrisso 80 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER (PERFORATI)**  
**7 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER (PERFORATI)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TAGRISSO 40 mg compresse  
osimertinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER (PERFORATI)**  
**7 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER (PERFORATI)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

TAGRISSO 80 mg compresse  
osimertinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### TAGRISSO 40 mg compresse rivestite con film TAGRISSO 80 mg compresse rivestite con film osimertinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è TAGRISSO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere TAGRISSO
3. Come prendere TAGRISSO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TAGRISSO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è TAGRISSO e a cosa serve**

TAGRISSO contiene il principio attivo osimertinib che appartiene alla classe dei medicinali antitumorali chiamati inibitori della proteina chinasi.

TAGRISSO è usato per il trattamento di soggetti adulti con un tipo di tumore polmonare chiamato 'carcinoma polmonare non a piccole cellule'. È usato quando:

- il test è positivo per una 'mutazione T790M' – vedere 'Come agisce TAGRISSO'.
- il tumore è avanzato e sta peggiorando malgrado i trattamenti precedenti, che possono aver incluso un medicinale che agiva bloccando 'l'EGFR' (recettore per il fattore di crescita epidermico).

#### **Come agisce TAGRISSO**

- Un test ha confermato che il tumore è collegato ad una specifica alterazione del gene per EGFR chiamata 'T790M.' Questa è nota con il nome di mutazione T790M.
- A causa di questa mutazione T790M, i medicinali che bloccano l'EGFR non possono più agire.
- TAGRISSO agisce su T790M e può contribuire a rallentare o arrestare la crescita del tumore polmonare. Può anche essere utile per ridurre le dimensioni del tumore.

In caso di eventuali domande su come agisce questo medicinale o sui motivi per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere TAGRISSO**

##### **Non prenda TAGRISSO se:**

- se è allergico (ipersensibile) a osimertinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta prendendo l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere TAGRISSO.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere TAGRISSO se:

- ha sofferto di infiammazione ai polmoni (una patologia chiamata 'malattia polmonare interstiziale').
- ha avuto problemi cardiaci in passato – il medico potrebbe avere intenzione di monitorarla attentamente.
- ha una storia di problemi agli occhi.

Se rientra in una delle condizioni sopra descritte (o ha dubbi), consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di assumere questo medicinale.

### **Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con questo medicinale:**

- ha un'improvvisa difficoltà a respirare insieme a tosse o febbre. Per maggiori informazioni, vedere 'Effetti indesiderati gravi' nel paragrafo 4.

### **Bambini e adolescenti**

TAGRISSO non è stato studiato nei bambini né negli adolescenti. Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e TAGRISSO**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe ed i medicinali senza prescrizione medica. Questo perché TAGRISSO può influire sul meccanismo d'azione di alcuni altri medicinali. Inoltre alcuni altri medicinali possono influire sul meccanismo d'azione di TAGRISSO.

### **Prima di prendere TAGRISSO informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di TAGRISSO:

- fenitoina, carbamazepina o fenobarbital – usati per crisi epilettiche o convulsioni;
- rifabutina o rifampicina – usati per il trattamento della tubercolosi (TBC);
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) – un medicinale a base di erbe usato per il trattamento della depressione.

TAGRISSO può influire sull'efficacia dei seguenti medicinali e/o aumentare gli effetti indesiderati di questi medicinali:

- Warfarin – usato per i coaguli di sangue.
- Fenitoina e S-mefenitoina – usate per crisi epilettiche o convulsioni.
- Alfentanil, fentanil ed altri antidolorifici usati per le operazioni.
- Rosuvastatina – usata per abbassare il livello di colesterolo.
- Pillola contraccettiva orale ormonale – usata per prevenire la gravidanza.
- Bosentan – usato per pressione alta del sangue nei polmoni.
- Efavirenz e etravirina – usati per trattare le infezioni da HIV/AIDS.
- Modafinil – usato per i disturbi del sonno.

### **Se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati sopra, informi il medico prima di prendere TAGRISSO.**

Il medico discuterà con Lei le opzioni terapeutiche appropriate.

### **Gravidanza – informazioni per le donne**

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Se inizia una gravidanza durante il trattamento, informi immediatamente il medico. Il medico deciderà insieme a lei se deve proseguire la terapia con TAGRISSO.

- Non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale. Se è in età fertile, lei deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace. Vedere il paragrafo ‘Contracezione – informazioni per le donne e gli uomini’ sotto riportato.
- Se sta pianificando una gravidanza dopo l’assunzione dell’ultima dose di questo medicinale, chiedi consiglio al medico. Questo perché una certa quantità di medicinale può rimanere nell’organismo, (vedere i consigli sulla contraccezione nel paragrafo sotto).

#### **Gravidanza – informazioni per gli uomini**

- Se la sua partner inizia una gravidanza mentre lei sta prendendo questo medicinale, informi immediatamente il medico.

#### **Contracezione – informazioni per le donne e gli uomini**

Deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento.

- TAGRISSO può interferire con il corretto funzionamento dei contraccettivi orali ormonali. Discuta con il medico sul metodo contraccettivo più appropriato.
- TAGRISSO può passare nello sperma. Pertanto, è importante che anche gli uomini utilizzino un metodo contraccettivo efficace.

La contraccezione deve essere adottata anche dopo avere completato il trattamento con TAGRISSO:

- **Donne** – devono continuare ad usare la contraccezione per altri 2 mesi.
- **Uomini** – devono continuare ad usare la contraccezione per altri 4 mesi.

#### **Allattamento**

Non deve allattare con latte materno durante il trattamento con questo medicinale. Questo perché non è stato ancora stabilito se esiste un rischio per il bambino.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

TAGRISSO non influenza o non ha alcuna marcata influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **3. Come prendere TAGRISSO**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

#### **Qual è la dose da prendere**

- La dose raccomandata è una compressa da 80 mg al giorno.
- Se necessario, il medico può ridurre la dose ad una compressa da 40 mg al giorno.

#### **Come si prende**

- TAGRISSO deve essere assunto per via orale. Ingerisca la compressa intera con acqua. La compressa non deve essere frantumata, divisa o masticata.
- TAGRISSO deve essere assunto ogni giorno alla stessa ora.
- Questo medicinale può essere assunto in concomitanza o meno dei pasti.

Se lei ha problemi a ingerire la compressa, può mescolarla in acqua:

- Metta la compressa in un bicchiere.
- Aggiunga 50 mL (circa due terzi di un bicchiere) di acqua naturale (non frizzante) – non usi altri liquidi.
- Mescoli l’acqua finché la compressa non è ridotta in pezzetti molto piccoli – la compressa non si scioglierà completamente.
- Beva immediatamente il liquido.
- Per essere certi di avere assunto l’intera dose del medicinale, risciacqui il bicchiere con altri 50 mL di acqua e beva.

### **Se prende più TAGRISSO di quanto deve**

Se assume una quantità superiore alla dose abituale, contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino.

### **Se dimentica di prendere TAGRISSO**

Se si dimentica di assumere una dose, la prenda il prima possibile non appena se ne ricorda. Tuttavia, se mancano meno di 12 ore all'assunzione della dose successiva, non prenda la dose dimenticata. Prenda la successiva dose normale all'ora prevista.

### **Se interrompe il trattamento con TAGRISSO**

Si rivolga al medico prima di interrompere il trattamento con questo medicinale. È importante assumere questo medicinale ogni giorno per tutto il periodo di tempo indicato dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi**

Informi immediatamente il medico se nota i seguenti effetti indesiderati gravi:

- improvvisa difficoltà a respirare insieme a tosse o febbre – può essere un segno di infiammazione dei polmoni (una patologia chiamata ‘malattia polmonare intestiziale’) e in alcuni casi può avere un esito fatale. Il medico può decidere di interrompere il trattamento con TAGRISSO in caso di comparsa di questo effetto indesiderato. Questo effetto indesiderato è comune: può riguardare più di 1 persona su 10.
- Se sviluppa lacrimazione, sensibilità alla luce, dolore all'occhio, rossore all'occhio o cambiamenti della vista. Questi effetti indesiderati sono non comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 100)

Informi immediatamente il medico se nota gli effetti indesiderati gravi sopra riportati.

### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10)

- Diarrea – può andare e venire durante il trattamento. Informi il medico se la diarrea non scompare o peggiora.
- Problemi della pelle e delle unghie – i segni possono includere prurito, secchezza cutanea, eruzione cutanea, arrossamento intorno alle unghie delle mani. Compaiono più probabilmente nelle zone esposte al sole. L'uso regolare di prodotti idratanti su pelle e unghie può essere utile in questo caso. Informi il medico in caso di peggioramento dei problemi della pelle o delle unghie.
- Stomatite – infiammazione del rivestimento interno della bocca.
- Riduzione del numero dei globuli bianchi (leucociti o neutrofili).
- Riduzione del numero di piastrine nel sangue.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare TAGRISSO**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo EXP/Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Non usare confezioni danneggiate o che mostrano segni di deterioramento.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene TAGRISSO

- Il principio attivo è osimertinib (come mesilato). Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 40 mg di osimertinib. Ogni compressa rivestita con film da 80 mg contiene 80 mg di osimertinib.
- Gli altri ingredienti sono mannitolo, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione, sodio stearil fumarato, alcool polivinilico, biossido di titanio, macrogol 3350, talco, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso, ossido di ferro nero.

### Descrizione dell'aspetto di TAGRISSO e contenuto della confezione

TAGRISSO 40 mg è fornito in compresse biconvesse, rotonde, rivestite con film, di colore beige, con impressi "AZ" e "40" su un lato e lisce sull'altro.

TAGRISSO 80 mg è fornito in compresse biconvesse, di forma ovale, rivestite con film, di colore beige, con impressi "AZ" e "80" su un lato e lisce sull'altro.

Tagrisso è disponibile in blister contenenti 30 x 1 compresse rivestite con film, confezionate in scatole contenenti 3 blister da 10 compresse ciascuno.

Tagrisso è disponibile in blister contenenti 28 x 1 compresse rivestite con film, confezionate in scatole contenenti 4 blister da 7 compresse ciascuno.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### България

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### Danmark

AstraZeneca A/S

#### Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tlf: +45 43 66 64 62

Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 41 03 7080

**Nederland**

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.