

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAGRISSO 40 mg pilloli miksijin b'rita
TAGRISSO 80 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TAGRISSO 40 mg pilloli

Kull pillola fiha 40 mg osimertinib (bħala mesylate).

TAGRISSO 80 mg pilloli

Kull pillola fiha 80 mg osimertinib (bħala mesylate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha 0.3 mg sodium għal kull pillola ta' 40 mg u 0.6 mg sodium għal kull pillola ta' 80 mg.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

TAGRISSO 40 mg pilloli

Pillola ta' kulur kafellatte, ta' 9 mm, tonda, bikonvessa, imnaqqa b'"AZ" u "40" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra

TAGRISSO 80 mg pilloli

Pillola ta' kulur kafellatte, ta' 7.25 x 14.5 mm, ovali, bikonvessa, imnaqqa b'"AZ" u "80" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TAGRISSO bħala monoterapija huwa indikat għal:

- il-kura tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun b'ċelloli mhux żgħar (non-small-cell lung cancer, NSCLC) lokalment avvanzat jew metastatiku b'attivazzjoni ta' mutazzjonijiet tar-riċettur tal-fattur tat- tkabbir eipdermal (epidermal growth factor receptor, EGFR).

- il-kura ta' pazjenti adulti b'NSCLC, pozzittivi għall-mutazzjoni T790M ta' EGFR lokalment avvanzat jew metastatiku.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura b'TAGRISO għandha tinbeda minn tabib esperjenzat fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' TAGRISO, għandu jiġi ddeterminat l-istatus tal-mutazzjoni ta' EGFR fil-kampjuni tat-tumur jew tal-plażma permezz ta' metodu ta' ttestjar ivvalidat (ara sezzjoni 4.4)

Požoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' hija 80 mg ta' osimertinib darba kuljum sa progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Jekk tinqabeż doża ta' TAGRISO, għandha tittiehed doża biex tagħmel tajjeb għaliha sakemm id-doża li jmiss ma tkunx fi żmien 12-il siegħa.

TAGRISO jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta fl-istess hin kuljum.

Aġġustamenti fid-doża

It-twaqqif tad-doża u/jew tnaqqis fid-doża jistgħu jkunu meħtieġa abbażi ta' sigurtà u tollerabbiltà individwali. Jekk ikun meħtieġ tnaqqis fid-doża, allura d-doża għandha titnaqqas għal 40 mg li tittiehed darba kuljum.

Il-linji gwida għat-tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet b'reazzjonijiet avversi huma pprovduti fit-Tabella 1.

Tabella 1: Modifiki fid-doża rrakkomandati għal TAGRISO

Organu fil-mira	Reazzjoni avversa^a	Modifika fid-doża
<i>Pulmonari</i>	ILD/Pnewmonite	Waqqaf TAGRISO (ara Sezzjoni 4.4)
<i>Kardijaku</i>	Intervall QTc ta' iktar minn 500 msec f'tal-inqas 2 ECGs separati	Waqqaf TAGRISO sakemm l-intervall QTc ikun inqas minn 481 msec jew irkupru sal-linja bażi jekk il-QTc fil-linja bażi ikun iktar jew ugwali għal 481 msec, imbagħad erġa' ibdih b'doża mnaqqsa (40 mg)
	Titwil fl-intervall QTc b'sinjali/sintomi ta' aritmija serja	Waqqaf TAGRISO għal kollox
<i>Oħrajn</i>	Reazzjoni avversa ta' Grad 3 jew oġhla	Waqqaf TAGRISO għal sa 3 ġimgħat
	Jekk reazzjoni avversa ta' Grad 3 jew oġhla titjeb għal Grad 0-2 wara li twaqqaf TAGRISO għal sa 3 ġimgħat	TAGRISO jista' jerġa' jinbeda bl-istess doża (80 mg) jew doża iktar baxxa (40 mg)
	Reazzjoni avversa ta' Grad 3 jew oġhla li ma titjebx għal Grad 0-2 wara twaqqif għal sa 3 ġimgħat	Waqqaf TAGRISO għal kollox

^a Nota: L-intensità ta' avvenimenti klinikament avversi kklassifikata mill-verżjoni 4.0 tal-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (National Cancer Institute, NCI).

ECGs: Elettrokardjogrammi; QTc: Intervall ta' QT ikkoreġut għar-rata ta' tahbit tal-qalb

Popolazzjonijiet speċjali

Ma kien meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża minħabba l-età, il-piż tal-ġisem, is-sess, l-etnicità tal-pazjent u jekk pazjent ipejjipx jew le (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Abbażi ta' studji kliniċi, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child Pugh A) jew indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B). B'mod simili, abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina <limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u aspartate aminotransferase (AST) >ULN jew bilirubina totali >1.0 sa 1.5x ULN u kwalunkwe AST) jew indeboliment tal-fwied moderat (bilirubin totali bejn 1.5 sa 3 darbiet ULN u kwalunkwe AST). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever. Sakemm issir disponibbli dejta addizzjonali, l-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Abbażi tal-istudji kliniċi u l-analiżi PK tal-popolazzjoni, mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif, moderat jew sever. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali ma ġewx determinati f'pazjenti b'marda tal-kliwi fi stadju finali [eliminazzjoni tal-kreatinina (CLcr) inqas minn 15 mL/min, ikkalkolata bl-ekwazzjoni ta' Cockcroft u Gault], jew fuq dijaliżi. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jiġu kkurati pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever u fi stadju finali (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TAGRISSO fit-tfal u l-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu orali. Il-pillola għandha tinbela' shiħa mal-ilma u ma għandhiex titkisser, tinqasam jew tintmagħad.

Jekk il-pazjent ma jkunx jista' jibla' l-pillola, il-pillola l-ewwel tista' tinħall f'50 mL ta' ilma mhux karbonizzat. Din għandha titpoġġa fl-ilma, mingħajr ma titfarrak, u għandha titħallat sakemm tinħall u tinbela' mill-ewwel. Għandha tiżdied nofs tazza ilma oħra biex jiġi żgurat li ma jibqa' l-ebda f'dalijiet u mbagħad din għandha tinbela' immedjatament. Ma għandu jżdied l-ebda likwidu ieħor.

Jekk ikun meħtieġ għoti permezz ta' tubu nażogastriku, għandu jiġi segwit l-istess proċess bħal dan ta' hawn fuq iżda permezz ta' volumi ta' 15 mL għat-tixrid inizjali u 15 mL għat-tlaħlitiet residwi. It-30 mL ta' likwidu li jirriżulta għandu jingħata skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur tat-tubu nażogastriku bi tlaħlitiet tal-ilma xierqa. It-tixrid u r-residwi għandhom jingħataw fi żmien 30 minuta miż-żieda tal-pilloli mal-ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

St. John's Wort ma għandux jintuża flimkien ma' TAGRISSO (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Valutazzjoni tal-istatus ta' mutazzjoni ta' EGFR

Meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' TAGRISSO bhala kura għal NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku, huwa importanti li jiġi ddeterminat l-istatus tal-mutazzjoni pożittiv ta' EGFR. Għandu jitwettaq test invalidat permezz tad-DNA tat-tumur derivat minn kampjun ta' tessut jew DNA tat-tumur li jiċċirkola (circulating tumour DNA, ctDNA) li jinkiseb minn kampjun tal-plażma.

Għandhom jintużaw biss testijiet robusti, affidabbli u sensittivi b'utilità murija biex jiġi ddeterminat l-istatus tal-mutazzjoni ta' EGFR ta' DNA derivat mit-tumur (minn kampjun ta' tessut jew plażma).

Determinazzjoni pożittiva ta' status ta' mutazzjoni ta' EGFR permezz ta' test ibbażat fuq it-tessut jew ibbażat fuq il-plażma tindika l-eligibbiltà għall-kura b'TAGRISSO. Madankollu, jekk jintuża test ctDNA bbażat fuq il-plażma u r-riżultat ikun negattiv, huwa rrakkomandat li jinghata segwitu b'test tat-tessut kull meta jkun possibbli minhabba l-potenzjal għal riżultati negattivi foloz permezz ta' test ibbażat fuq il-plażma

Mard tal-Interstizju tal-Pulmun (ILD)

Mard tal-Interstizju tal-Pulmun (ILD) sever, ta' periklu għall-ħajja jew fatali jew reazzjonijiet avversi qishom ta' ILD (eż. pnemonite) ġew osservati f'pazjenti kkurati b'TAGRISSO fi studji kliniċi. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet qelbu għall-aħjar jew fiequ bil-waqfien tal-kura. Il-pazjenti bi storja medika preċedenti ta' ILD, ILD ikkaġunat mill-mediċina, pulmonite tar-radjazzjoni li kienu jehtieġu kura bl-isterojdi, jew kwalunkwe evidenza ta' ILD klinikament attiv kienu esklużi mill-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8)

Mard tal-Interstizju tal-Pulmun (ILD) jew reazzjonijiet avversi qishom ta' ILD (eż. pnemonite) kienu rrapportati fi 3.9 % u kienu fatali f'0.4 % tat-1142 pazjent li rċewew TAGRISSO fl-istudji FLAURA u AURA. L-inċidenza ta' ILD kienet ta' 10.4% f'pazjenti ta' etniċità Gappuniża, 1.8% f'pazjenti ta' etniċità Asjatika u 2.8% f'pazjenti mhux Asjatiċi (ara sezzjoni 4.8)

Għandha titwettaq valutazzjoni bir-reqqa tal-pazjenti kollha b'bidu akut u/jew b'aggravar mhux spjegat tas-sintomi pulmonarji (dispnea, sogħla, deni) biex jiġi eskluż ILD. Il-kura b'dan il-prodott mediċinali għandha titwaqqaf sakemm titwettaq investigazzjoni ta' dawn is-sintomi. Jekk tiġi dijanjostikata ILD, TAGRISSO għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda kura xierqa skont kif ikun mehtieġ. L-introduzzjoni mill-ġdid ta' TAGRISSO għandha tiġi kkunsidrata biss wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u tar-riskju għall-pazjent individwali.

Sindrome ta' Stevens-Johnson

Kien hemm rapporti rari ta' każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) b'rabta mal-kura b'TAGRISSO. Qabel ma tinbeda l-kura, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' SJS. F'każ ta' sinjali u sintomi li jindikaw SJS, TAGRISSO għandu jitwaqqaf temporanjament jew jitwaqqaf għal kollox minnufih.

Titwil fl-intervall QTc

Titwil fl-intervall QTc iseħh f'pazjenti kkurati b'TAGRISSO. Titwil fl-intervall QTc jista' jwassal għal riskju ikbar għal takjarritmiji ventrikulari (eż. torsade de pointes) jew mewt f'daqqa. Ma ġie rrapportat l-ebda avveniment arritmijaku fl-istudji FLAURA jew AURA (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti b'anormalitajiet klinikament importanti fir-ritmu u l-konduzzjoni kif imkejjel minn elettrokardjogramma fi stat ta' mistrieħ (Electrocardiogram, ECG) (eż. intervall QTc ta' iktar minn 470 ms) kienu esklużi minn dawn l-istudji (ara sezzjoni 4.8).

Meta jkun possibbli, l-użu ta' osimertinib f'pazjenti b'sindrome ta' QT twil kongenitali għandu jiġi evitat. Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ perjodik b'elettrokardjogrammi (ECGs) u elettroliti f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, anormalitajiet fl-elettroliti, jew dawk li qegħdin jiehdu prodotti mediċinali li huma magħrufin li jtaflu l-intervall QTc. Il-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li jizviluppaw intervall QTc ta' iktar minn 500 msec f'tal-inqas 2 ECGs separati sakemm l-intervall ta'

QTc ikun inqas minn 481 msec jew irkupru sal-linja bazi jekk l-intervall QTc ikun iktar minn jew ugwali għal 481 msec, imbagħad kompli TAGRISSO f'doża mnaqqsa kif deskritt fit-Tabella 1. Osimertinib għandu jitwaqqaf għal kolloxx f'pazjenti li jżviluppaw titwil fl-intervall QTc flimkien ma' kwalunkwe wiehed minn dawn li ġejjin: Torsade de pointes, takikardija ventrikulari polimorfika, sinjali/sintomi ta' aritmija serja.

Tibdil fil-kontrattilità kardijaka

Fil-provi kliniċi, il-Frazzjoni tal-Ħruġ Ventrikolari tax-Xellug (LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction) titnaqqas iktar minn jew daqs 10 % u sehħ tnaqqis sa inqas minn 50 % f'3.9 % (35/908) tal-pazjenti kkurati b'TAGRISSO li kellhom linja bazi u tal-inqas valutazzjoni waħda ta' segwitu tal-LVEF. F'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaku u f'dawk b'kundizzjonijiet li jistgħu jaffettwaw l-LVEF, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ kardijaku, inkluż valutazzjoni tal-LVEF fil-linja bazi u matul il-kura. F'pazjenti li matul il-kura jżviluppaw sinjali/sintomi kardijaċi rilevanti, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ kardijaku inkluż valutazzjoni tal-LVEF.

Keratite

Il-keratite giet irrappurtata f'0.7 % (n=8) tal-1142pazjent ikkurati b'TAGRISSO fl-istudji FLAURA u AURA. Il-pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi li jissuġġerixxu l-keratite bħal akuta jew iggravar: infjammazzjoni fl-għajnejn, dmugh, sensitività hafifa, vista mċajpra, uġigh fl-għajnejn u/jew għajnejn homor għandhom jiġu rreferuti minnufih għal speċjalista tal-ofthalmologija (ara sezzjoni 4.2 Tabella 1).

Età u piż tal-ġisem

Pazjenti anzjani (>65 sena) jew pazjenti b'piż tal-ġisem baxx (<50kg) jistgħu jkunu f' riskju akbar ta' żvilupp ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oghla. Monitoraġġ mill-qrib huwa rakkomandat f'dawn il-pazjenti

Sodium

Din il-medicina fiha < 1 mmol sodiun (23 mg) għal kull pillola ta' 40 mg jew 80 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jnaqqsu l-espożizzjoni ta' osimertinib. Osimertinib jista' jżid l-espożizzjoni tas-sottostrati ta' proteina rezistenti għall-kanċer tas-sider (BCRP) u ta' P-glycoprotein (P-gp).

Sustanzi attivi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' osimertinib

Studji in vitro urew li l-metaboliżmu ta' Fazi I ta' osimertinib prinċipalment isir permezz ta' CYP3A4 u CYP3A5. Fi studju kliniku farmakokinetiku fuq il-pazjenti, mogħti flimkien ma' 200 mg itraconazole darbtejn kuljum (inibitur qawwi ta' CYP3A4) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta' osimertinib (l-erja taħt il-kurva (AUC) żdiedet b'24% (90% CI 15, 35) u s-Cmax naqas b'20% (90% CI -27, -13). Għalhekk, mhuwiex probabbli li l-inibituri ta' CYP3A4 jaffettwaw l-espożizzjoni għal osimertinib. Ma gewx identifikati aktar enzimi katalizzaturi.

Sustanzi attivi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' osimertinib

Fi studju kliniku farmakokinetiku, l-AUC fi stat fiss ta' osimertinib tnaqqset bi 78% (90% CI 81, 76) meta nghata ma' rifampicin (600 mg kuljum għal 21 jum). Bl-istess mod, l-espożizzjoni għall-metabolit AZ5104 naqset bi 82% għall-AUC u 78% għas-C_{max}. Huwa rakkomandat li l-użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP3A (eż. Phenytoin, rifampicin u carbamazepine) ma' TAGRISSO jiġi evitat. Jekk ma jkunx possibbli, issorvelja lill-pazjenti mill-qrib.

Effett ta' sustanzi attivi li jnaqqsu l-aċidu gastriku fuq osimertinib

Fi studju kliniku farmakokinetiku, l-għoti flimkien ta' omeprazole ma rriżultax f'tibdil klinikament rilevanti fl-espożizzjonijiet għal osimertinib. Aġenti li jimmodifikaw il-pH gastriku jistgħu jintużaw b'mod konkomitanti ma' TAGRISSO minghajr ebda restrizzjoni.

Sustanzi attivi li l-konċentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom jistgħu jinbidlu b'TAGRISSO

Abbażi ta' studji in vitro, osimertinib huwa inibitur kompetittiv tat-trasportaturi ta' BCRP.

Fi studju kliniku PK, l-għoti flimkien ta' TAGRISSO ma' rosuvastatin (Sottostrat sensittiv ta' BCRP) żid l-AUC u s-C_{max} ta' rosuvastatin b'35% u bi 72% , rispettivament. Il-pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu mediċini konkomitanti b'dispożizzjoni li tiddependi fuq il-BCRP u b'indici terapewtiku dejjaq għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal sinjali ta' tibdil fit-tollerabbiltà tal-mediċini konkomitanti bħala riżultat ta' żieda fl-espożizzjoni waqt li jkunu qegħdin jirċievu TAGRISSO (ara sezzjoni 5.2).

Fi studju kliniku PK, l-għoti flimkien ta' TAGRISSO ma' simvastatin (sottostrat sensittiv ta' CYP3A4) naqqas l-AUC u s-C_{max} ta' simvastatin b'9% u 23% rispettivament. Dawn il-bidliet huma żgħar u mhux probabbli li jkunu ta' sinifikat kliniku. Interazzjonijiet kliniċi PK ma' sottostrati ta' CYP3A4 mhux probabbli. Riskju għal esponiment imnaqqas ta' kontraċettivi ormonali ma jistax jiġi eskluż.

Fi studju ta' interazzjoni klinika ta' Pregnane X Receptor (PXR), l-għoti flimkien ta' TAGRISSO ma' fexofenadine (sottostrat ta' P-gp) żied l-AUC u s-C_{max} ta' fexofenadine b'56 % (90% CI 35, 79) u b'76 % (90% CI 49, 108) wara doża waħda u b'27 % (90% CI 11, 46) u b'25 % (90% CI 6, 48) fi stat fiss, rispettivament. Il-pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu mediċini konkomitanti b'dispożizzjoni li tiddependi fuq il-P-gp u b'indici terapewtiku dejjaq (eż. digoxin, dabigatran, aliskiren) għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal sinjali ta' tibdil fit-tollerabbiltà bħala riżultat ta' żieda fl-espożizzjoni waqt li jkunu qegħdin jirċievu TAGRISSO (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw il-parir li jevitaw li jinqabdu tqal meta jkunu qegħdin jirċievu TAGRISSO. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir biex jużaw kontraċezzjoni effikaċi għall-perjodi li għejjin wara t-tlestija tal-kura b'dan il-prodott mediċinali: tal-inqas xahrejn għan-nisa u 4 xhur għall-irġiel. Riskju għal esponiment mnaqqas ta' kontraċettivi ormonali ma jistax jiġi eskluż.

Tqala

M'hemm dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' osimertinib f'nisa tqal. Studji f'animali urew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (embrijoletalità, tnaqqis fit-tkabbir tal-fetu, u mwiet tal-frieħ, ara 5.3). Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni u d-dejta ta' qabel l-użu kiniku tiegħu, osimertinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala. TAGRISSO m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm b'zonn speċifiku tat-trattament b'osimertinib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux magħruf jekk osimertinib/metaboliti j/tigix/jiġux eliminat/i mill-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemm tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' osimertinib/metaboliti fil-halib tas-sider tal-animali. Madankollu, osimertinib u l-metaboliti tiegħu nstabu fil-frieħ li kienu qegħdin jitreddgħu u kien hemm effetti avversi fuq it-tkabbir u s-sopravivenza tal-frieħ (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'TAGRISSO.

Fertilità

M'hemm ebda dejta dwar l-effett ta' TAGRISSO fuq il-fertilità tal-bniedem. Ir-rizultati mill-istudji f'animali wrew li osimertinib għandu effetti fuq l-organi riproduttivi tal-irgiel u n-nisa u jista' jkollu effett negattiv fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

TAGRISSO m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji f'pazjenti b'NSCLC pożittivi għall-mutazzjoni EGFR

Id-dejta deskritta hawn taht tirrifletti l-esponiment għal TAGRISSO f' 1142 pazjent b'kanċer tal-pulmun b'ċelloli mhux żgħar, pożittivi għall-mutazzjoni EGFR. Dawn il-pazjenti rċewew TAGRISSO f'doża ta' 80 mg kuljum f' żewġ studji ta' Fażi 3 randomizzati (FLAURA, l-ewwel linja u AURA3-tieni linja biss), żewġ studji ta' fergħa waħda (AURAex u AURA2-tieni linja jew akbar) u studju wiehed ta' Fażi 1 (ara sezzjoni 5.1). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità tagħhom. L-iktar reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati b'mod komuni (ADRs) kienu dijarea (49%) u raxx (47%). Avvenimenti avversi ta' Grad 3 u Grad 4 fiż-żewġ studji kienu ta' 9.7% u 0.9%, rispettivament. F'pazjenti kkurati b'TAGRISSO 80 mg darba kuljum, it-tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi sehhew f'2.3% tal-pazjenti. It-twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi kien ta' 4.3%.

Il-pazjenti bi storja medika ta'ILD,ILD ikkaġunat mill-medicina, pulmonite tar-radjazzjoni li kienu jehtiegu kura bl-isterojdi, jew kwalunkwe evidenza ta'ILD klinikament attiv ġew esklużi mill-istudji klinici. Il-pazjenti b'anormalitajiet klinikament importanti fir-ritmu u l-konduzzjoni kif imkejla minn elettrokardjogramma fi stat ta' mistrieh (electrocardiogram, ECG) (eż. intervall QTc ta' iktar minn 470 ms) ġew esklużi minn dawn l-istudji. Il-pazjenti ġew evalwati għal-LVEF fl-ittejtjar u kull 12-il ġimgha wara dan.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi ġew assenjati lill-kategoriji ta' frekwenza f'Tabella 2 u fejn possibbli, ġew ibbażati fuq l-incidanza ta' avvenimenti avversi komparabbli rrapportati f'sett ta' dejta miġbur mill-1142 pazjent b'NSCLC pożittiv għall-mutazzjoni EGFR li rċewew TAGRISSO f'doża ta' 80 mg kuljum fl-istudji FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 u AURA1.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) f'MedDRA. Fi hdn kull klassi tas-sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma kklassifikati skont il-frekwenza, bir-reazzjonijiet l-iktar frekwenti l-ewwel. Fi hdn kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa hija bbażata fuq il-konvenzjoni ta' CIOMS III u hija ddefinita bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'studji FLAURA u AURA^a

SOC ta' MedDRA	Terminu ta' MedDRA	Frekwenza globali / deskrittur ta' CIOMS (il-grad ta' CTCAE kollha) ^b	Frekwenza tal-grad 3 jew ogħla ta' CTCAE
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mard tal-interstizju tal-pulmun ^c	Komuni 3.9 %) ^d	1.5 %
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni hafna (49 %)	1.2 %
	Stomatite	Komuni hafna (20 %)	0.2%
Disturbi fl-ghajnejn	Keratite ^e	Mhux komuni (0.7 %)	0.1 %
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ^f	Komuni hafna (47%)	0.9%
	Ġilda xotta ^g	Komuni hafna (33 %)	0.1%
	Paronikja ^h	Komuni hafna (31 %)	0.3%
	Hakk ⁱ	Komuni hafna (17 %)	0.1%
	Eritema multiforme ^j	Mhux komuni (0.35%)	0
	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^k	Rari (0.02%)	
Investigazzjonijiet	Titwil fl-intervall QTc ^l	Mhux komuni (0.9 %)	
(Sejbiet ibbażati fuq riżultati tat-testijiet ipprezentati bhala tibdil fil-grad ta' CTCAE)	Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits ^m	Komuni hafna (54%)	1.6 %
	Tnaqqis fil-lewkoċiti ^m	Komuni hafna (68 %)	1.5 %
	Tnaqqis fil-limfotici ^m	Komuni hafna (67%)	7.2 %
	Tnaqqis fin-newtrofili ^m	Komuni hafna (35 %)	4.1 %

^a Id-dejta hija kumulattiva minn studji FLAURA u AURA (AURA3, AURAex, AURA 2 u AURA 1); huma miġburin fil-qosor biss daww l-avvenimenti għal pazjenti li qegħdin jirċievu tal-inqas doża waħda ta' TAGRISSO bhala l-kura fortuwita tagħhom.

^b Kriterji tat-Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazżjonali tal-Kanċer, verżjoni 4.0.

^c Tinkludi każijiet irrapportati fi hdan it-termini miġburin: Mard tal-Pulmun Interstizjali u pulmonite.

^d 5 Avvenimenti ta' grad 5 ta' CTCAE (fatali) kienu rrapportati.

^e Tinkludi każijiet irrapportati fi hdan it-termini miġburin: Keratite, keratite 'punctuate', tnawwir korneali, difett fl-epitelju korneali.

^f Tinkludi każijiet irrapportati fi hdan it-termini miġburin għal AEs ta' raxx: Raxx, raxx ġeneralizzat, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx bil-ponot, raxx pruritiku, raxx vesikulari, raxx follikulari, eritema, follikulite, akne, dermatite u dermatite akneiforma, hrug ta' raxx mil-medicina, erużjoni tal-ġilda.

^g Tinkludi każijiet irrapportati f'termini miġburin: Ġilda xotta, qsim fil-ġilda, xerozi, ekżema.

^h Tinkludi każijiet irrapportati fi hdan termini miġburin: Mard tad-dwiefer, disturbi fil-baži tad-dwiefer, infjammazzjoni fil-baži tad-dwiefer, infezzjoni fil-baži tad-dwiefer, tibdil fil-kulur tad-dwiefer, pigmentazzjoni tad-dwiefer, disturb fid-dwiefer, tossicità tad-dwiefer, distrofija tad-dwiefer, infezzjoni tad-dwiefer, ridging tad-dwiefer, onikalġija, onikoklaži, onikolizi, onikomadeži, onikomalaċja, paronikja.

ⁱ Tinkludi każijiet irrapportati f'termini miġburin: hakk, hakk ġeneralizzat, hakk fil-kappell tal-ghajn.

- ^j Erbgha mill-1142 pazjent fl-istudji AURA u FLAURA rrapportaw eritema multiforme. Waslu wkoll rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' eritema multiforme, inkluż 7 rapporti minn studju ta' sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq (N=3578).
- ^k Avveniment wiehed kien irrapportat fi studju wara t-tqeghid fis-suq, u l-frekwenza giet derivata mill-istudji FLAURA u AURA u mill-istudju wara t-tqeghid fis-suq (N=4720).
- ^l Tirrapprezenta l-inċidenza tal-pazjenti li kellhom titwil fl-intervall QTcF>500 msec.
- ^m Tirrapprezenta l-inċidenza ta' sejbiet fil-laboratorju, mhux ta' avvenimenti avversi rrapportati.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Mard tal-interstizzju tal-pulmun (ILD)

Fl-istudji FLAURA u AURA, l-inċidenza ta' ILD kienet ta' 10.4 % fil-pazjenti ta' etniċità Ġappuniża, 1.8 % f'pazjenti ta' etniċità Asjatika mhux Ġappuniża u 2.8 % f'pazjenti mhux Asjatiċi. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ILD jew reazzjonijiet avversi qishom tal-ILD kien ta' 85 jum (ara sezzjoni 4.4).

Titwil fl-intervall QTc

Mil-1142 pazjent fl-istudji AURA kkurati b'TAGRISO 80 mg, 0.9 % tal-pazjenti (n=10) instab li għandhom QTc ta' iktar minn 500 msec, u 3.6 % tal-pazjenti (n=41) kellhom żieda mill-QTc fil-linja bażi ta' iktar min 60 msec. Analizi tal-farmakokinetika/farmakodinamika b'TAGRISO bassret żieda li tiddependi fuq il-konċentrazzjoni fit-titwil tal-intervall QTc. Ma giet irrapportata l-ebda aritmija relatata mal-QTc fl-istudji AURA (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Effetti gastrointestinali

Fl-istudji FLAURA u AURA, id-dijarea giet irrapportata fi 49% tal-pazjenti li 36.8% kienu episodji ta' Grad 1, 8.0% ta' Grad 2 u 1.2% kienu ta' Grad 3; ma giet rrapportata ebda episodju ta' Grad 4 jew 5. F'0.2% tal-pazjenti kien mehtieġ tnaqqis fid-doża u f'1.4% kienet mehtieġa interruzzjoni tad-doża. Episodju wiehed (0.1%) wassal għal waqfien. F' FLAURA u AURA3, il-hin medjan għall-fegġa kien ta' 19 il-jum u 22 jum rispettivament u d-durata medjana tal-episodji ta' Grad 2 kienet ta' 19 il-jum u 6 jiem rispettivament

Avvenimenti ematoloġiċi

Ġie osservat tnaqqis bikri fil-ghadd medjan tal-laboratorju tal-lewkoċiti, limfoċiti, newtrofili u plejtlits f'pazjenti kkurati b'TAGRISO, li stabilizzew maż-żmien imbagħad baqgħu 'l fuq mil-limitu aktar baxx tan-normal. Ġew irrapportati avvenimenti avversi ta' lewkopenija, newtopenija u tromboċitopenija, li l-biċċa l-kbira minnhom kienu hfief jew moderati fis-severità u ma wasslux għal interruzzjonijiet fid-doża.

Anzjani

F'FLAURA u AURA3 (N=1142), 43 % tal-pazjenti kellhom 65 sena jew iktar, li 15 u 13 % kellhom 75 sena jew iktar. Meta mqabbel ma' individwi iżgħar (<65), iktar individwi ≥65 sena kienu rrapportaw reazzjonijiet avversi li wasslu għal modifiki fid-doża tal-medicina tal-istudju (interruzzjonijiet jew tnaqqis) (13.4 % meta mqabbel ma' 7.6 %). It-tipi ta' reazzjonijiet avversi rrapportati kienu simili irrispettivament mill-età. Pazjenti ikbar fl-età rrapportaw iktar reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oghla meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar (13.4 % meta mqabbel ma' 9.3 %). L-ebda differenza globali fl-effikaċja ma giet osservata bejn dawn l-individwi u individwi iżgħar. Fl-analizi tal-istudji AURA ta' Fazi 2, giet osservata tendenza konsistenti fir-riżultati tas-sigurtà u tal-effikaċja.

Piż tal-gisem baxx

Il-pazjenti li rċievu TAGRISO 80 mg b'piż tal-gisem baxx (<50 kg) irrapportaw frekwenzi oghla ta' avvenimenti avversi ta' Grad ≥3 (52 % kontra 35 %) u titwil tal-QTc (14 % kontra 4%) minn pazjenti b'piż tal-gisem oghla (≥50 kg).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-sahha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendici V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi ta' TAGRISSO, numru limitat ta' pazjenti kienu kkurati b'doži ta' kuljum sa 240 mg mingħajr tossiċitajiet li jillimitaw id-doża. F'dawn l-istudji, il-pazjenti li kienu kkurati b'doži ta' kuljum ta' TAGRISSO ta' 160 mg u 240 mg esperjenzaw żieda fil-frekwenza u fis-severità f'numru ta' AEs tipiċi indotti mill-EGFR TKI (primarjament dijarea u raxx tal-ġilda) meta mqabbel ma' doża ta' 80 mg. Hemm esperjenza limitata b'doži eċċessivi aċċidentali fil-bnedmin. Il-każijiet kollha kienu inċidenti iżolati ta' pazjenti li qeghdin jiehdu doża addizzjonali ta' kuljum ta' TAGRISSO bi żball, mingħajr ebda konsegwenza klinika li rriżultat.

M'hemm ebda kura speċifika fil-każ ta' doża eċċessiva ta' TAGRISSO. F'każ ta' doża eċċessiva suspettata, TAGRISSO għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda kura sintomatika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti anti-neoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01XE35.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Osimertinib huwa Inibitur ta' Tyrosine Kinase (Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI). Huwa inibitur irriversibbli tar-Riċetturi tal-Fattur ta' Tkabbir Epidermal (EGFRs) li kellhom mutazzjonijiet ta' sensitizzazzjoni (EGFRm) u mutazzjoni ta' rezistenza għal TKI T790M.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vitro* wrew li osimertinib għandu attività qawwija u inibitorja għolja kontra EGFR fil-medda ta' linji ta' ċelloli kollha ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelloli mhux zġħar (NSCLC) b'mutazzjoni T790M u mutazzjoni sensitizzanti tal-EGFR klinikament rilevanti (IC₅₀s evidenti minn 6 nM sa 54 nM kontra phospho-EGFR). Dan iwassal għal inibizzjoni tat-tkabbir taċ-ċelloli, filwaqt li juri attività ferm iktar baxxa kontra EGFR f'linji ta' ċelloli wildtype (IC₅₀s evidenti minn 480 nM sa 1.8 µM kontra phospho-EGFR). L-ghoti orali *in vivo* ta' osimertinib iwassal għal tiċkin tat-tumur fil-mudelli tat-tumur tal-ġrieden transġeniċi u xenograft kemm NSCLC EGFRm kif ukoll T790M

Elettrofizjoloġija tal-qalb

Il-potenzjal ta' titwil fl-intervall QTc ta' TAGRISSO kien ivvalutat f'210 pazjenti li rċevew osimertinib 80 mg darba kuljum f'AURA2. ECGs serjali ngabru wara doża unika u fi stat fiss biex jiġi evalwat l-effett ta' osimertinib fl-intervalli QTc. Analizi farmakokinetika/farmakodinamika bassret titwil fl-intervall QTc relatat mal-medicina f'80 mg ta' 14 msec b'limitu massimu ta' 16 msec (90% CI).

Effikaċja klinika u sigurtà

NSCLC pożittiv għall-mutazzjoni EGFR lokament avvanzat jew metastatiku mhux ikkurat minn qabel – FLAURA

L-effikaċja u s-sigurtà ta' TAGRISSO għall-kura tal-pazjenti b'NSCLC pożittiv għall-mutazzjoni EGFR lokament avvanzat, mhux sugġett għal kirurgija kurattiva jew radjoterapija, jew metastatiku, li ma rċivewx kura sistemika minn qabel għal marda avvanzata, intwerew fi studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat b' mod attiv (FLAURA). Il-kampjuni tat-tessut tat-tumuri tal-pazjenti kienu

mehtieġa li jkollhom waħda miż-żewġ mutazzjonijiet EGFR komuni magħrufa li huma assoċjati ma' sensitività għal EGFR TKI (Ex19del jew L858R), kif identifikat minn ittestjar lokali jew ċentrali.

Il-pazjenti ġew randomizzati fi 1:1 biex jirċievu jew TAGRISSO (n=279, 80 mg mill-halq darba kuljum) jew komparatur EGFR TKI (n=277; gefitinib 250 mg mill-halq darba kuljum jew erlotinib 150 mg mill-halq darba kuljum). Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont it-tip ta' mutazzjoni EGFR (Ex19del jew L858R) u l-etnicità (Asjatiċi jew mhux Asjatiċi). Il-pazjenti rċievew terapija tal-istudju sakemm ma ttollerawx it-terapija aktar, jew sakemm l-investigatur iddetermina li l-pazjent ma kienx għadu qed jesperjenza benefiċċju kliniku. Għal pazjenti li kienu qed jirċievu komparatur EGFR TKI, qlib wara l-progressjoni għal TAGRISSO open-label ġie permess diment li l-kampjuni tat-tumur kienu jittestjaw pozittivi għall-mutazzjoni T790M.

L-*end-point* tal-effikaċja primarju kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif ivvalutata mill-investigatur.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu: età medjana ta' 64 sena (medda 26-93 sena), ≥ 75 sena (14 %), nisa (63 %), Bojod (36 %), Asjatiċi (62 %), qatt ma pejpu (64 %), status ta' prestazzjoni tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa 0 jew 1 (100 %), marda tal-għadam metastatika (36 %), metastasi vixxerali estratorariċi (35 %), metastasi ta' CNS (21 %, identifikati mis-sit ta' lezjoni CNS fil-linja bażi, storja medika, u/jew qabel il-kirurgija, u/jew qabel ir-radjoterapija għall-metastasi ta' CNS).

TAGRISSO wera titjib klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti fil-PFS meta mqabbel mal-komparatur EGFR TKI (medjana 18.9 xhur u 10.2 xhur, rispettivament, HR=0.46, 95% CI: 0.37, 0.57; P<0.0001). Ir-riżultati tal-effikaċja minn FLAURA minn valutazzjoni tal-investigatur huma miġbura fil-qosor f' Tabella 5, u l-kurva ta' Kaplan-Meier għall-PFS qed tintwera f' Figura 1. L-analiżi finali tas-sopravivenza globali (OS, 58 % maturità) uriet titjib statistikament sinifikanti b'HR ta' 0.799 (95.05% CI: 0.641, 0.997) u żmien ta' sopravivenza medjan klinikament sinifikanti itwal f' pazjenti randomizzati għal TAGRISSO meta mqabbel ma' komparatur EGFR TKI (Tabella 3 u Figura 2). Proporzjon akbar ta' pazjenti kkurati b' TAGRISSO kienu ħajjin wara 12, 18, 24 u 36 xahar (89%, 81%, 74% u 54% rispettivament) meta mqabbe; ma' pazjenti kkurati bil-komparatur EGFR TKI (83%, 71%, 59% u 44% rispettivament). Analizi ta' *end-points* ta' wara l-progressjoni wriet li l-benefiċċju tal-PFS inzamm matul il-linji sussegwenti ta' terapija.

Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja minn FLAURA minn valutazzjoni tal-investigatur

Parametru tal-Effikaċja	TAGRISSO (N=279)	Komparatur EGFR TKI (gefitinib jew erlotinib) (N=277)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni		
Numru ta' Avvenimenti (62 % maturità)	136 (49)	206 (74)
Medjan, Xhur (95 % CI)	18.9 (15.2, 21.4)	10.2 (9.6, 11.1)
HR (95 %CI); valur-P	0.46 (0.37, 0.57); P < 0.0001	
Sopravivenza Globali		
Numru ta' Mwiet (58 % maturità)	155 (56)	166 (60)

OS Medjana, Xhur (95 % CI)	38.6 (34.5, 41.8)	31.8 (26.6, 36.0)
HR (95.05 %CI); valur-P	0.799 (0.641, 0.997); P=0.0462 [†]	
Rata ta' Rispons Oggettiva^{*1}		
Numru ta' risponsi (n), Rata ta' Rispons (95 % CI)	223 80% (75, 85)	210 76% (70, 81)
Proporzjon ta' odds (95 % CI); valur-P	1.3 (0.9, 1.9); P=0.2421	
Durata tar-Rispons (DoR)[*]		
Medjana, Xhur (95 % CI)	17.2 (13.8, 22.0)	8.5 (7.3, 9.8)
Parametru tal-Effikaċja	TAGRISSO (N=279)	Komparatur EGFR TKI (gefitinib jew erlotinib) (N=277)
It-tieni PFS wara bidu tal-ewwel terapija sussegwenti (PS2)		
Numru ta' pazjenti bit-tieni progressjoni (%)	73 (26)	106 (38)
PFS2 medjana, xhur (95 % CI)	NC (23.7, NC)	20.0 (18.0, NC)
HR (95% CI); valur-P	0.58 (0.44, 0.78); P=0.0004	
Żmien mir-randomizzazzjoni għall-ewwel terapija sussegwenti jew mewt (TFST)		
Numru ta' pazjenti li rċievew l-ewwel terapija sussegwenti jew mietu (%)	115 (41)	175 (63)
TFST medjan, xhur (95 % CI)	23.5 (22.0, NC)	13.8 (12.3, 15.7)
HR (95 % CI); P-value	0.51 (0.40, 0.64); P<0.0001	
Żmien mir-randomizzazzjoni għat-tieni terapija sussegwenti jew mewt (TSST)		
Numru ta' pazjenti li rċievew it-tieni terapija sussegwenti jew mietu (%)	75 (27)	110 (40)
TSST medjan, xhur (95 % CI)	NC (NC, NC)	25.9 (20.0, NC)
HR (95 % CI); valur-P	0.60 (0.45, 0.80); P=0.0005	

HR=Proporzjon ta' Periklu; CI=intervall ta' kunfidenza; NC=ma jistax jiġi kkalkulat

Ir-riżultati tal-PFS, ORR, DoR u PFS2 huma bbażati fuq valutazzjoni tal-investigatur RECIST

Ibbażati fuq rispons mhux ikkonfermat

Iż-żmien ta' segwitu medjan kien 15.0 xhur għall-pazjenti li rċievew TAGRISSO u 9.7 xhur għall-pazjenti li rċievew komparatur EGFR TKI

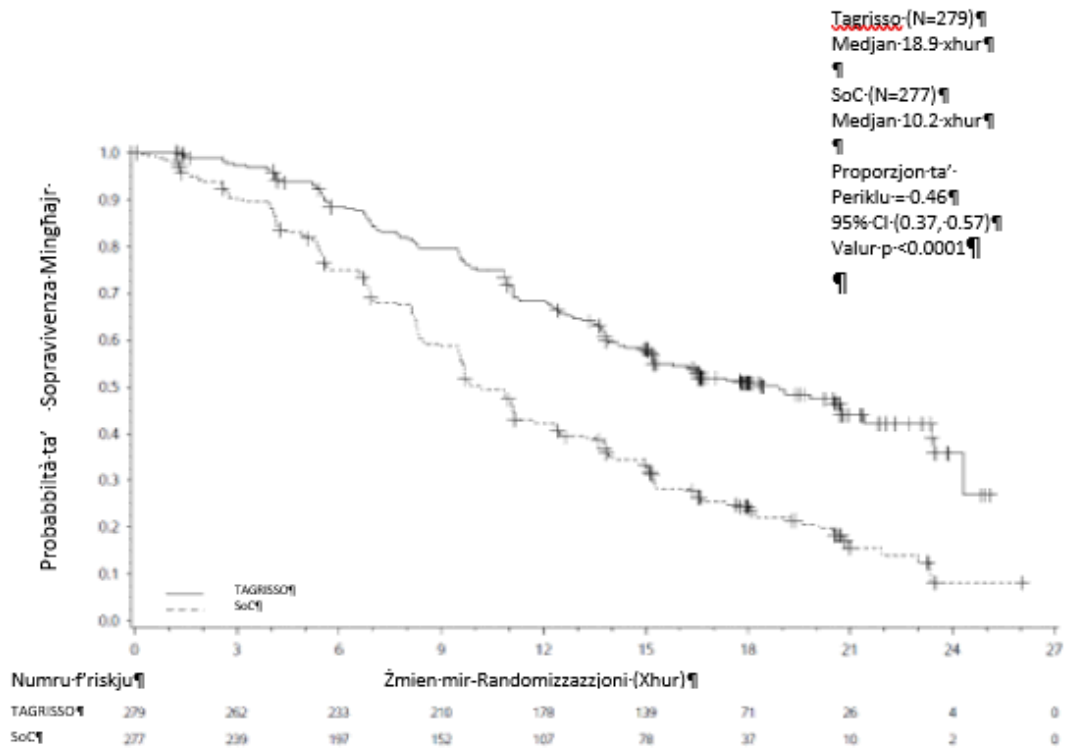
Iż-żmien ta' segwitu medjan tas-sopravivenza kien 35.8 xhur għall-pazjenti li rċievew TAGRISSO u 27.0 xhur għall-pazjenti li rċievew komparatur EGFR TKI

Ir-riżultati tal-PFS, ORR, DoR, TFST u TSST huma minn *data* tal-limitu tat-12 ta' Ġunju 2017. Ir-riżultati tal-OS huma minn *data* tal-limitu tal-25 ta' Ġunju 2019.

HR< 1 jiffavorixxi TAGRISSO, proporzjon ta' Probabbiltà ta' >1 jiffavorixxi TAGRISSO

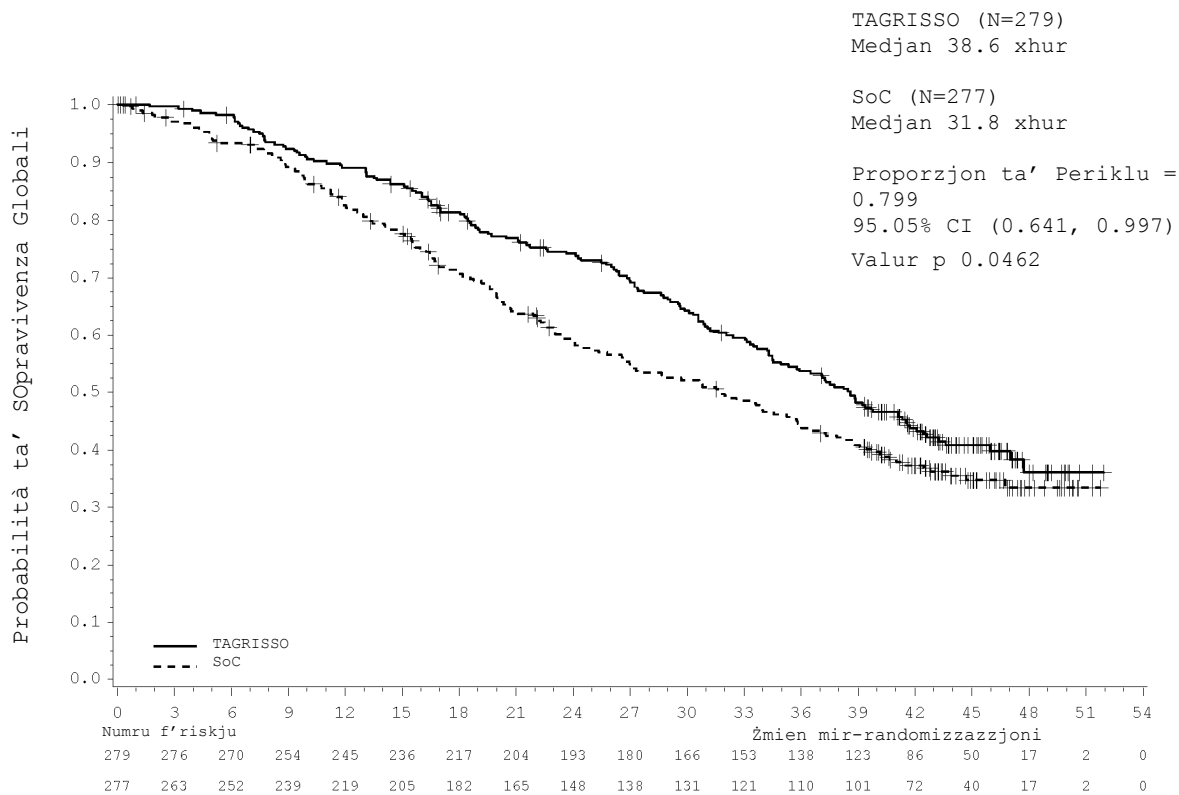
†Aġġustat għal analiżi inizjali (25 % maturità) kien meħtieġ $p < 0.0495$ biex tinkiseb sinifikanza statistika
¹ Ir-risultati ta' ORR permezz tar-Revizjoni Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR, Blinded Independent Central Review) kienu konsistenti ma' daww irrapportati permezz tal-valutazzjoni mill-investigatur; ORR mill-valutazzjoni BICR kien 78 % (95% CI:73, 83) fuq TAGRISSO u 70 % (95% CI:65, 76) fuq il-komparatur EGFR TKI.

Figura 1. Il-kurvi ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Mingħajr Progressjoni kif ivvalutata mill-investigatur f'FLAURA



+ Pazjenti ċensurati.
 Il-valuri fil-bażi tal-figura jindikaw in-numru ta' individwi f'riskju.

Figura 2. Kurvi Kaplan-Meier tas-Sopravivenza Globali fi FLAURA



+ Pazjenti ċensurati.

Il-valuri fil-baži tal-figura jindikaw in-numru ta' individwi f'riskju.

Il-benefiċċju ta' PFS ta' TAGRISSO meta mqabbel mal-komparatur EGFR TKI kien konsistenti fis-sottogrupperi ddefiniti minn qabel analizzati kollha, inkluż l-etnicità, l-età, is-sess, storja ta' tipjip, l-istatus tal-metastasi ta' CNS mad-dhul fl-istudju u l-mutazzjoni ta' EFGR (tnehhija ta' Exon 19 u L858R).

Dejta tal-effikaċja tal-metastasi ta' CNS fl-istudju FLAURA

Il-pazjenti b' metastasi ta' CNS li ma kellhomx bżonn ta' steroidi u bi status newroloġiku stabbli ghal tal-inqas ġimagħtejn wara t-tmiem tat-terapija definnittiva u steroidi kienu elegibbli biex jiġu randomizzati fl-istudju FLAURA. Mill-556 pazjent, 200 pazjent kellhom scans tal-mohh fil-linja baži disponibbli. Valutazzjoni BICR ta' dawn l-iscans irriżultat fis-sottogrupp ta' 128/556 (23 %) pazjenti b' metastasi ta' CNS u din id-dejta hija miġbura fil-qosor f' Tabella 6. L-effikaċja ta' CNS permezz ta'

RECIST v1.1 f'FLAURA uriet titjib statistikament sinifikanti fil-PFS tas-CNS (HR=0.48, 95% CI 0.26, 0.86; P=0.014).

Tabella4. L-effikaċja ta' CNS mill-BICR f'pazjenti b'metastasi ta' CNS fi scan tal-moħħ fil-linja baži f'FLAURA

Parametru tal-Effikaċja	TAGRISSO N=61	Komparatur EGFR TKI (gefitinib jew erlotinib) N=67
Sopravivenza mingħajr progressjoni f'CNS¹		
Numru ta' Avvenimenti (%)	18 (30)	30 (45)
Medjana, Xhur (95% CI)	NC (16.5, NC)	13.9 (8.3, NC)
HR (95% CI); valur-P	0.48 (0.26, 0.86); P=0.014	
CNS mingħajr progressjoni u ħajjin wara 6 xhur (%) (95% CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
CNS mingħajr progressjoni u ħajjin wara 12-il xhur (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

HR=Proporzjon ta' Periklu; CI=Intervall ta' Kunfidenza, NC=Ma jistax jiġi Kkalkulat

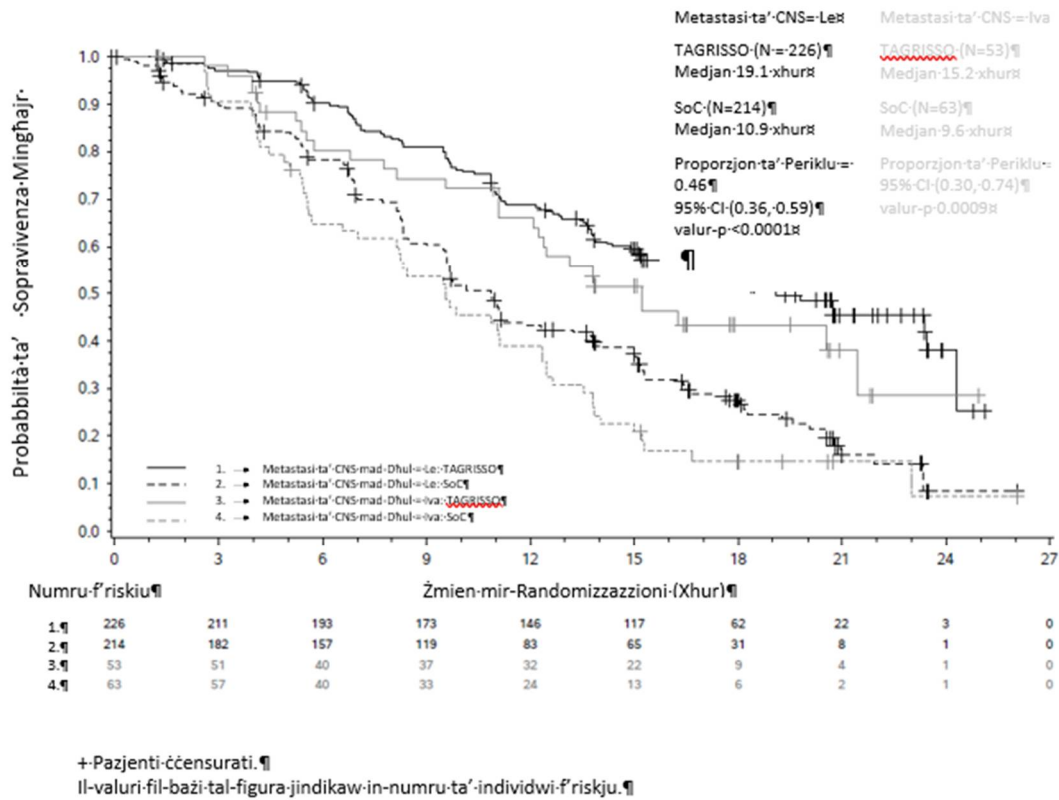
HR< 1 jiffavorixxi TAGRISSO, proporzjon ta' Probabbiltà ta' >1 jiffavorixxi TAGRISSO

¹ PFS f'CNS iddeterminata permezz ta' RECIST v1.1 permezz ta' CNS BICR (leżjonijiet ta' CNS li jistgħu jitkejlu u li ma jistgħux jitkejlu fil-linja baži permezz ta' BICR) n=61 għal TAGRISSO u n=67 għall-komparatur EGFR TKI; ir-risponsi mhumiex ikkonfermati

Twettaq sottogrupp ta' PFS speċifikat minn qabel ibbażat fuq l-istatus ta' metastasi ta' CNS (identifiakt minn sit ta' leżjoni ta' CNS fil-linja baži, storja medika, u/jew qabel il-kirurgija, u/jew qabel ir-radjoterapija għal metastasi ta' CNS) mad-dhul fl-istudju f'FLAURA u kif jidher f'Figura 3. Irrispettivament mill-istatus ta' leżjoni ta' CNS mad-dhul fl-istudju, il-pazjenti fil-fergħa ta' TAGRISSO wrew benefiċċju tal-effikaċja fuq dawk fil-fergħa tal-komparatur EGFR TKI u kien hemm inqas pazjenti b'leżjonijiet godda ta' CNS fil-fergħa ta' TAGRISSO meta mqabbel mal-fergħa tal-komparatur EGFR TKI (TAGRISSO, 11/279 [3.9%] meta mqabbel mal-komparatur EGFR TKI, 34/277 [12.3%]). Fis-sottosett ta' pazjenti mingħajr leżjonijiet ta' CNS fil-linja baži, kien hemm

numru aktar baxx ta' lezjonijiet godda ta' CNS fil-fergħa ta' TAGRISSO meta mqabbel mal-fergħa tal-komparatur EGFR TKI (7/226 [3.1%] vs. 15/214 [7.0%], rispettivament).

Figura 3. PFS globali mill-valutazzjoni tal-investigatur mill-istatus tal-metastasi ta' CNS mad-dhul fl-istudju, plott Kaplan-Meier (sett ta' analiżi shiha) f'FLAURA



Ir-Riżultati Rrappurtati mill-Pazjenti (PRO, Patient Reported Outcomes)

Is-sintomi rrappurtati mill-pazjenti u l-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa (HRQL, health-related quality of life) ingabru b' mod elettroniku bl-użu tal-EORTC QLQ-C30 u l-modulu tal-kanċer tal-pulmun tiegħu (EORTC QLQ-C30). L-LC13 għall-bidu ngħata darba fil-ġimgħa għall-ewwel 6 ġimgħat, imbagħad kull 3 ġimgħat qabel u wara l-progressjoni. Is-C30 ġie vvalutat kull 6 ġimgħat qabel u wara l-progressjoni. Fil-linja bażi, ma ġiet osservata l-ebda differenza bejn is-sintomi rrappurtati, il-fuznjoni jew l-HRQL bejn il-fergħat ta' TAGRISSO u tal-komparatur EGFR TKI (gefitinib jew erlotinib). Il-konformità matul l-ewwel 9 xhur kienet ġeneralment għolja u simili fiż-żewġ fergħat.

Analiżi tas-sintomi ewlenin tal-kanċer tal-pulmun

Dejta miġbura mil-linja bażi sa xahar 9 uriet titjib simili fil-gruppi ta' TAGRISSO u tal-komparatur EGFR TKI għall-hames stinomi PRO primarji speċifikati minn qabel (sogħla, dispnea, uġiġh fis-sider, għeja u nuqqas ta' aptit) b' titjib fis-sogħla li laħqet il-cut off rilevanti klinikament rilevanti stabbilit. Sa xahar 9 ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fis-sintomi rrappurtati mill-

pazjenti bejn il-gruppi ta' TAGRISSO u tal-komparatur ta' EGFR TKI (kif ivvalutat minn differenza ta' ≥ 10 punti).

Analizi tat-titjib fl-HRQL u fil-funzjonament fiżiku

Iż-żewġ gruppji rrapportaw titjib simili f'ħafna mid-dominji tal-funzjonament u fl-istatus tas-saħħa globali/tal-HRQL, li jidnaka li l-istatus tas-saħħa globali tal-pazjent tjejb. Sa xahar 9, ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn il-gruppi ta' TAGRISSO u l-komparatur EGFR TKI fil-funzjonament jew fl-HRQL.

Pazjenti-AURA3 b'NSCLC pożittiv għal T790M ikkurati minn qabel

L-effikaċja u s-sigurtà ta' TAGRISSO għall-kura tal-pazjenti b'NSCLC T790M avvanzat lokalment jew metastatiku li l-marda tagħhom marret għall-aġħar waqt jew wara t-terapija EGFR TKI, intwerew fi studju ta' Fażi 3 (AURA3), randomizzat, open-label, ikkontrollat b'mod attiv. Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa jiehdu NSCLC pożittiv għall-mutazzjoni EGFR T790M identifikat mit-test ta' mutazzjoni ta' EGFR ta' cobas li sar f'laboratorju ċentrali qabel ir-randomizzazzjoni. L-istatus tal-mutazzjoni T790M ġie wkoll ivvalutat bl-użu ta' ctDNA estratta minn kampjun tal-plażma meħud waqt l-ittestjar. L-eżitu primarju tal-effikaċja kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) kif ivvalutat mill-investigatur. Il-miżuri addizzjonali tal-eżitu tal-effikaċja inkludew ORR, DoR u sopravivenza globali (OS, overall survival) kif ivvalutati mill-investigatur.

Il-pazjenti ġew randomizzati fi proporzjon 2:1 (TAGRISSO: kimoterapija doublet ibbażata fuq il-platinu) biex jirċievu TAGRISSO (n=279) jew kimoterapija doublet ibbażata fuq il-platinu (n=140). Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-etniċità (Asjatiċi u mhux Asjatiċi). Il-pazjenti fil-fergħa ta' TAGRISSO rċevew TAGRISSO 80 mg mill-ħalq darba kuljum sakemm ma ttollerawx it-terapija aktar, jew sakemm l-investigatur iddetermina li l-pazjent ma kienx għadu qed jesperjenza benefiċċju kliniku. Il-kimoterapija kkonstistiet f'pemetrexed 500 mg/m² b'carboplatin AUC5 jew pemetrexed 500 mg/m² bi cisplatin 75 mg/m² f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sa 6 ċikli. Il-pazjenti li l-marda tagħhom ma marritx għall-aġħar wara erba' ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu jistgħu jirċievu terapija ta' manteniment bi pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m² f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum). L-individwi fuq il-fergħa tal-kimoterapija li kellhom progressjoni radjoloġika oġġettiva (mill-investigatur u kkonfermata minn revizjoni ta' immaġni ċentrali indipendenti) ingħataw l-opportunità li jibdeu kura b'TAGRISSO.

Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu: età medjana ta' 62, ≥ 75 sena (15 %), nisa (64 %), bojod (32 %), Asjatiċi (65 %), qatt ma pejpu (68 %), status ta' prestazzjoni tal-WHO 0 jew 1 (100 %). Erbgħa u ħamsin fil-mija (54 %) tal-pazjenti kellhom metastasi vixxerali estratoraciċi, inkluż 34 % b'metastasi CNS (identifikati mis-sit ta' leżjoni CNS fil-linja bażi, storja medika, u/jew qabel il-kirurgija. u/jew qabel ir-radjuoterapija għall-metastasi CNS) u 23 % b'metastasi fil-fwied. Tnejn u erbgħin fil-mija (42 %) tal-pazjenti kellhom marda tal-għadam metastatika.

AURA3 wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-pazjenti kkurati b'TAGRISSO meta mqabbel mal-kimoterapija. Ir-riżultati tal-effikaċja minn AURA3 minn valutazzjoni tal-investigatur huma miġbura fil-qosor f'Tabella 8, u l-kurva ta' Kaplan-Meier għall-PFS qed tintwera f'Figura 4. Ma ġiet osservata ebda differenza statistikament sinifikanti bejn il-fergħat ta' trattament fl-analizi tal-OS finali.

Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja minn AURA3 minn valutazzjoni tal-investigatur

Parametru tal-Effikaċja	TAGRISSO (N=279)	Kimoterapija
-------------------------	---------------------	--------------

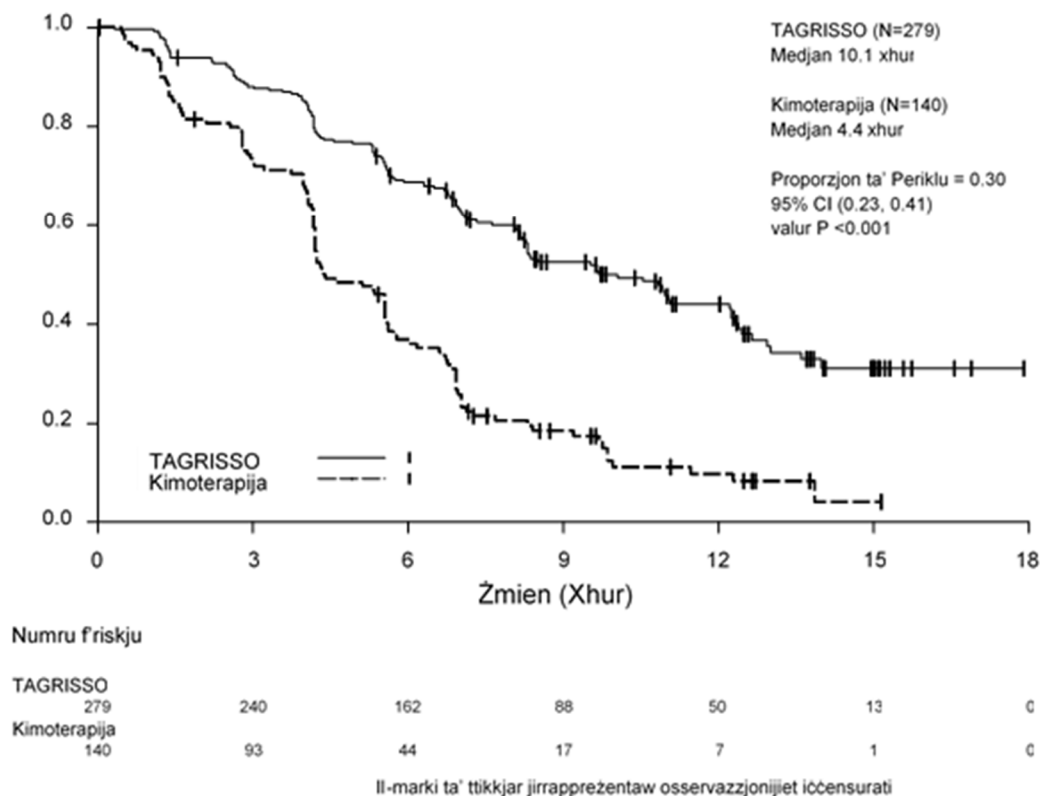
		(Pemetrexed/Cisplatin jew Pemetrexed/Carboplatin) (N=140)
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Numru ta' Avvenimenti (% maturità)	140 (50)	110 (79)
Medjan, Xhur (95 % CI)	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)
HR (95 %CI); valur-P	0.30 (0.23,0.41); P <0.001	
Sopravivenza Globali (OS, Overall Survival) ¹		
Numru ta' Mwiet (% maturità)	188 (67.4)	93 (66.4)
OS Medjana, Xhur (95 % CI)	26.8 (23.5, 31.5)	22.5 (20.2, 28.8)
HR (95.56 %CI); valur-P	0.87 (0.67, 1.13); P= 0.277	
Rata ta' Rispons Ogġettiva²		
Numru ta' risponsi, Rata ta' Rispons (95 % CI)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Proporzjon ta' odds (95 % CI); valur-P	5.4 (3.5, 8.5); P <0.001	
Durata tar-Rispons (DoR)²		
Medjana, Xhur (95 % CI)	9.7 (8.3, 11.6)	4.1 (3.0, 5.6)

HR=Proporzjon ta' Periklu; CI=intervall ta' kunfidenza; NC=ma jistax jiġi kkalkulat; OS=Sopravivenza Globali
Ir-rizultati kollha tal-effikaċja huma bbażati fuq valutazzjoni tal-investigatur RECIST

¹L-analizi finali ta' OS saret f' maturità ta' 67%. Is-CI għall-HR giet aġġustata għal analizi interim preċedenti. L-analizi OS ma gietx aġġustata għall-effetti potenzjali ta' konfużjoni ta' 'crossover' (99 [71 %] Pazjenti fuq il-fergħa tal-kimoterapija rċevew kura sussegwenti b'osimertinib).

² Ir-rizultati ta' ORR u DoR mill-valutazzjoni tal-investigatur kienu konsistenti ma' dawk irrappurtati permezz tar-Revizjoni Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR, Blinded Independent Central Review); ORR mill-valutazzjoni BICR kien 64.9 % [95 % CI: 59.0, 70.5] fuq osimertinib u 34.3 % [95 % CI: 26.5, 42.8] fuq il-kimoterapija; DoR mill-valutazzjoni BICR kien 11.2 xhur (95 % CI: 8.3, NC) fuq osimertinib u 3.1 xhur (95 % CI: 2.9, 4.3) fuq il-kimoterapija.

Figura 4. Il-kurvi ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Progressjoni mill-investigatur f'AURA3



nalizi tas-sensittività tal-PFS twettqet minn Revizjoni Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR, Blinded Independent Central Review) u wriet PFS medjana ta' 11.0 xhur b'TAGRISSO meta mqabbel ma' 4.2 xhur bil-kimoterapija. Din l-analizi wriet effett konsistenti tal-kura (HR 0.28; 95 % CI: 0.20, 0.38) meta mqabbel ma' dak osservat mill-valutazzjoni tal-investigatur.

Titjib klinikament sinifikanti fil-PFS b'HRs ta' inqas minn 0.50 favur il-pazjenti li kienu qed jirċievu TAGRISSO meta mqabbel ma' dawk li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew osservati b'mod konsistenti fis-sottogruppi definiti minn qabel analizzati kollha, inkluż, l-etnicità, l-età, is-sess, storja ta' tipjip, u l-mutazzjoni ta' EFGR (tnehija ta' Exon 19 u L858R)

Dejta tal-effikaċja tal-metastasi f'CNS fl-istudju AURA3

Il-pazjenti b'metastasi fil-moħħ asintomatika u stabbli li ma kellhomx bżonn ta' steroidi għal tal-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tal-kura ta' studju kienu eligibbli biex jiġu randomizzati fl-istudju. Valutazzjoni BICR tal-effikaċja ta' CNS minn RECIST v1.1 fis-sottogrupp ta' 116/419 (28 %) pazjenti identifikati li għandhom metastasi CNS fi scan tal-moħħ fil-linja bażi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 9.

Tabella 6. L-effikaċja ta' CNS mill-BICR f'pazjenti b'metastasi ta' CNS fi scan tal-moħħ fil-linja bażi f'AURA3

Parametru tal-Effikaċja	TAGRISSO	Kimoterapija (Pemetrexed/Cisplatin jew Pemetrexed/Carboplatin)
Rata ta' Rispons Ogġettiva ta' CNS¹		
Rata ta' rispons ta' CNS % (n/N) (95 % CI)	70 % (21/30) (51, 85)	31 % (5/16) (11 %, 59%)
Proporzjon ta' probabilità (95 % CI); valur-P	5.1 (1.4, 21); P=0.015	
Durata tar-Rispons ta' CNS²		
Medjana, Xhur (95 % CI)	8.9 (4.3, NC)	5.7 (NC, NC)
Rata ta' kontroll tal-marda ta' CNS		
Rata ta' kontroll tal-marda ta' CNS	87 % (65/75) (77, 93)	68 % (28/41) (52, 82)
Proporzjon ta' probabilità (95 % CI); valur-P	3 (1.2, 7.9); P=0.021	
Sopravivenza minghajr progressjoni CNS³	N=75	N=41
Numru ta' Avvenimenti (% maturità)	19 (25)	16 (39)
Medjana, Xhur (95 % CI)	11.7 (10, NC)	5.6 (4.2, 9.7)
HR (95 % CI); valur-P	0.32 (0.15, 0.69); P=0.004	

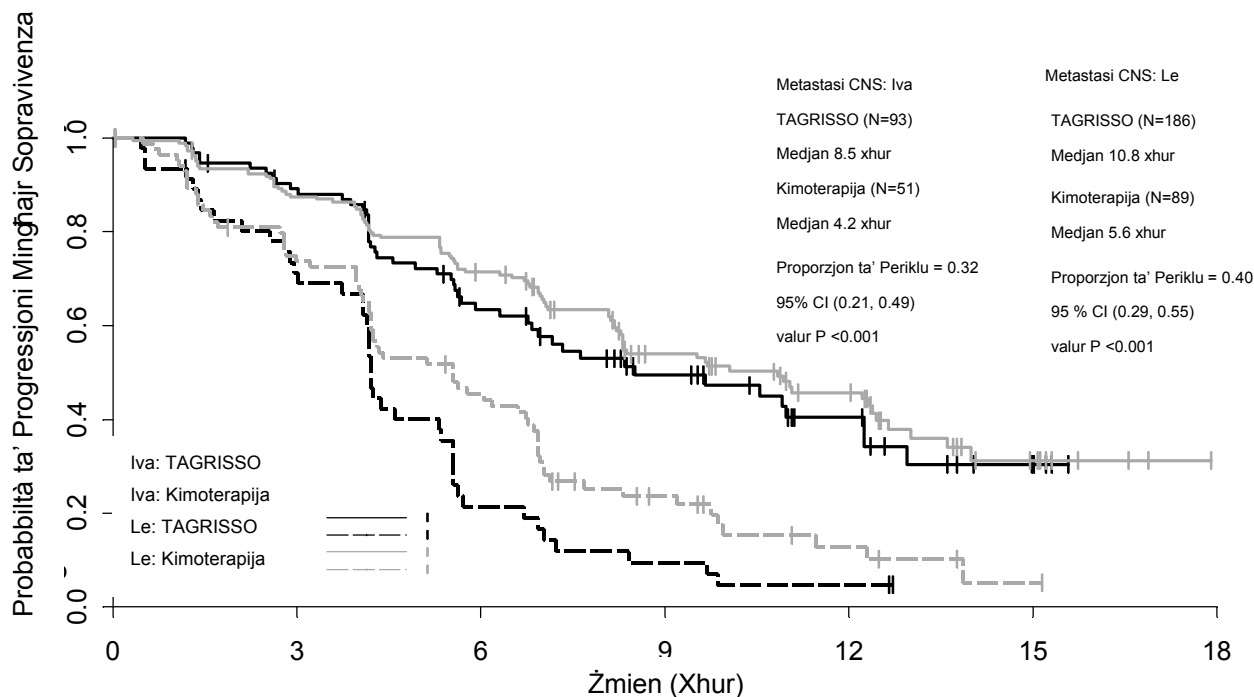
¹ Ir-Rata' Rispons Ogġettiva u d-Durata tar-Rispons CNS huma ddeterminati minn RECIST v1.1 minn CNS BICR fil-popolazzjoni ta' rispons evalwabbli (leżjonijiet CNS li jistgħu jitkejlu fil-linja bażi minn BICR) n=30 għal TAGRISSO u n=16 għall-Kimoterapija

² Ibbazata fuq pazjenti b'rispons biss; DoR iddefinita bhala l-hin mid-data tal-ewwel rispons iddokumentat (rispons komplet jew rispons parzjali) sa progressjoni jew avveniment ta' mewt; DCR iddefinita bhala l-proporzjon tal-pazjenti b'rispons (rispons komplet jew parzjali), jew marda stabbli ≥ 6 ġimghat

³ Sopravivenza Minghajr Progressjoni CNS iddeterminata minn RECIST v1.1 minn CNS BICR fil-grupp ta' popolazzjoni tal-analizi shiha (leżjonijiet tas-CNS li jistgħu jitkejlu u li ma jistgħux jitkejlu fil-linja bażi minn BICR) n=75 għal TAGRISSO u n=41 għall-Kimoterapija
HR<1 jiffavorixxi TAGRISSO

Saret analizi ta' sottogrupp tal-PFS speċifikat minn qabel ibbażat fuq l-istatus tal-metastasi ta' CNS mad-dhul fl-istudju f'AURA3 u dan qed jintwera f'Figura 5.

Figura 5. PFS globali mill-valutazzjoni tal-investigatur mill-istatus tal-metastasi ta' CNS mad-dhul fl-istudju, plott Kaplan-Meier (sett ta' analiżi shiha) f'AURA3



AURA3 wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għall-pazjenti li kienu qed jirċievu TAGRISSO meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu l-kimoterapija irrISPettivament mill-istatus tal-metastasi CNS mad-dhul fl-istudju.

Ir-Riżultati Rrappurtati mill-Pazjenti

Is-sintomi rrappurtati mill-pazjenti u l-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa (HRQL, health-related quality of life) ingabru b' mod elettroniku bl-użu tal-EORTC QLQ-C30 u l-modulu tal-kanċer tal-pulmun tiegħu (EORTC QLQ-C30). L-LC13 għall-bidu ngħata darba fil-ġimgha għall-ewwel 6 ġimghat, imbagħad kull 3 ġimghat qabel u wara l-progressjoni. Is-C30 ġie vvalutat kull 6 ġimghat qabel u wara l-progressjoni.

Analiżi tas-sintomi ewlenin tal-kanċer tal-pulmun

TAGRISSO tejjeb is-sintomi tal-kanċer tal-pulmun irrappurtati mill-pazjenti meta mqabbla mal-kimoterapija billi wera differenza statistikament sinifikanti fil-bidla medja mil-linja bażi kontra l-kimoterapija matul il-perjodu ta' żmien globali mir-randomizzazzjoni sa 6 xhur għal 5 sintomi PRO primarji speċifikati minn qabel (nuqqas ta' aptit, sogħla, uġigh fis-sider, dispnea u gheja) kif muri f'Tabella 7.

Tabella 7. Kejl Ripetut ta' Mudell Imhallat – Sintomi ewlenin tal-kanċer tal-pulmun – bidla medja mil-linja bażi f'pazjenti ta' TAGRISSO meta mqabbel mal-kimoterapija

Ferġhat	Nuqqas ta' aptit		Sogħla		Uġigh fis-Sider		Dispnea		Gheja	
	TAGRIS SO (279)	Kimotera pija (140)	TAGRIS SO (279)	Kimotera pija (140)	TAGRIS SO (279)	Kimotera pija (140)	TAGRIS SO (279)	Kimotera pija (140)	TAGRIS SO (279)	Kimotera pija (140)

N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Medja Agġ	-5.51	2.73	-12.22	-6.69	-5.15	0.22	-5.61	1.48	-5.68	4.71
Differenza Stmata (95 % CI)	-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)	
valur-P	p<0.001		p=0.001		p<0.001		p<0.001		p<0.001	

Il-medja agġustata u d-differenzi stmati huma miksuba mill-analizi ta' Kejl Ripetut ta' Mudell Imhallat (MMRM, Mixed Model Repeated Measures). Il-mudell inkluda pazjent, kura, vista, interazzjoni kura skont il-vista, punteġġ tas-sintomi fil-linja bażi, u interazzjoni punteġġ tas-sintomi fil-linja bażi skont il-vista u uża matriċi tal-kovarjanza mhux strutturata.

Analizi tat-titjib fl-HRQL u fil-funzjonament fiżiku

Il-pazjenti fuq TAGRISSO kellhom ċansijiet ferm akbar li jiksbu titjib klinikament siewi ta' aktar minn jew daqs 10 punti fuq l-istatus tas-saħħa u l-funzjonament fiżiku globali tal-kwestjonarju EORTC-C30 meta mqabbel mal-kimoterapija matul il-perjodu tal-istudju Proporzjon ta' Probabilità (OR, Odds Ratio) status tas-saħħa globali: 2.11, (95 % CI 1.24, 3.67, p=0.007); JEW funzjonament fiżiku 2.79 (95 % CI 1.50, 5.46, p=0.002).

Pazjenti b'NSCLC pożittivi għal T790M ikkurati minn qabel – AURAex u AURA2

Twettqu żewġ studji kliniċi b'tikketta mikxufa, b'fergħa waħda, AURAex (koorti tal-Estensjoni ta' Fazi 2, (n=201)) u AURA2 (n=210) f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun pożittivi għall-mutazzjoni T790M ta' EGFR li kellhom progressjoni fuq terapija sistemika waħda jew aktar preċedenti, inkluż EGFR TKI. Il-pazjenti kollha kienu mitluba li jkollhom NSCLC pożittiv għall-mutazzjoni T790M ta' EGFR identifikat minn test tal-mutazzjoni ta' EGFR ta' cobas imwettaq f'laboratorju ċentrali qabel il-kura. L-istatus tal-mutazzjoni T790M ukoll giet ivvalutata b'mod retrospettiv bl-użu ta' ctDNA estratta mill-kampjun tal-plażma li ttiehed waqt l-iskrinjar. Il-pazjenti kollha rċevew TAGRISSO f'doża ta' 80 mg darba kuljum. Il-kejl primarju tal-eżitu tal-effikaċja ta' dawn iż-żewġ provi kienet ORR skont RECIST v.1.1 kif evalwat minn Revizjoni Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR). Il-metodi ta' kejl tal-eżitu tal-effikaċja sekondarju inkludew id-Durata tar-Rispons (DoR) u s-Sopravivenza mingħajr Progressjoni (PFS).

Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju (AURAex u AURA2) kienu kif ġej: età medjana ta' 63 sena, 13% tal-pazjenti kienu ≥75 sena, nisa (68%), Bojod (36%), Asjatiċi (60%). Il-pazjenti kollha rċevew tal-inqas linja ta' terapija preċedenti waħda. Wiehed u tletin fil-mija (31%) (N=129) irċevew linja ta' terapija preċedenti waħda (kura ta' EGFR-TKI biss), 69% (N=282) kienu rċevew 2 linji preċedenti qabel jew iktar. Tnejn u sebghin fil-mija (72%) tal-pazjenti qatt ma kienu pejpu qabel, 100% tal-pazjenti kellhom status ta' prestazzjoni tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO) ta' 0 jew 1. Disgħa u hamsin fil-mija (59 %) tal-pazjenti kellhom metastasi vixxerali estratoraciċa inkluż 39 % b'metastasi tas-CNS (identifikata mis-sit tal-leżjoni CNS fil-linja bażi, storja medika, u/jew qabel il-kirurgija u/jew qabel ir-radjuoterapija għall-metastasi CNS) u 29 % b'metastasi tal-fwied. Sebgha u erbghin fil-mija (47 %) tal-pazjenti kellhom marda tal-għadam metastatika Id-dewmien medjan tas-segwitu għal PFS kien ta' 12.6 xhur.

Fl-411-il pazjent pożittivi għal mutazzjoni T790M ta' EFGR ikkurati minn qabel, it-total mir-Revizjoni Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR) kien ta' 66 % (95 % CI: 61, 71). Fil-pazjenti b'rispons ikkonfermat mill-BICR, id-DoR medjana kienet ta' 12.5 xhur (95% CI: 11.1, NE). L-ORR mill-BICR f'AURAex kienet ta' 62 % (95 % CI: 55, 68) u ta' 70 % (95 % CI: 63, 77) f'AURA2. Il-PFS medjana kienet ta' 11.0-il xahar 95% CI (9.6, 12.4).

Rati ta' rispons oġġettivi mill-BICR ta' iktar minn 50% kienu osservati fis-sottogruppi ddefiniti minn qabel kollha li ġew analizzati, inkluż il-linja ta' terapija, l-etnicità, l-età u r-regjun.

Fil-popolazzjoni evalwabbli għal rispons, 85 % (223/262) kellhom dokumentazzjoni ta' rispons fiż-żmien meta sar l-ewwel scan (6 ġimgħat); 94% (247/262) kellhom dokumentazzjoni ta' rispons fiż-żmien meta sar it-tieni scan (12-il ġimgħa).

Dejta tal-effikaċja tal-metastasi ta' CNS fl-istudji ta' Fażi 2 (AURAex u AURA2)

Saret valutazzjoni BICR tal-effikaċja ta' CNS minn RECIST v 1.1 f'sottogrupp ta' 50 (minn 411) pazjent identifikati li kellhom metastasi tas-CNS li setgħet titkejjel bi scan tal-moħħ fil-linja bażi. Ġie osservat ORR tas-CNS ta' 54 % (27/50 pazjent; 95 % CI: 39.3, 68.2) b'12 % ta' dawn ir-risponsi li kienu risponsi kompleti.

Ma twettqux studji kliniċi fil-pazjenti b'NSCLC pożittiva għal mutazzjoni T790M ta' EGFR de novo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b'TAGRISO f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'NSCLC (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ta' osimertinib ġew ikkaratterizzati f'individwi b'saħħithom u l-pazjenti b'NSCLC. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija mill-plażma evidenti ta' osimertinib hija ta' 14.3 L/h, il-volum ta' distribuzzjoni evidenti huwa ta' 918 L u half-life terminali ta' madwar 44 siegħa. L-AUC u $s-C_{max}$ żiedu b'mod proporzjonali fil-medda tad-doża ta' 20 sa 240 mg. L-ghoti ta' osimertinib darba kuljum jirriżulta f'akkumulazzjoni ta' madwar 3 darbiet b'espożizzjonijiet fi stat fiss li jintlahqu sa 15-il jum wara d-dożaġġ. Fi stat fiss, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma li jiċċirkolaw ġeneralment jinżammu f'medda ta' madwar 1.6 drabi fuq l-intervall ta' dożaġġ ta' 24 siegħa.

Assorbiment

Wara l-ghoti orali ta' TAGRISO, l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' osimertinib intlahqu b' t_{max} medjan (minimu-massimu) ta' 6 (3 - 24) sigħat, b'diversi livelli massimi osservati fl-ewwel 24 siegħa f'xi pazjenti. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' TAGRISO hi ta' 70 % (90 % CI 67, 73). Abbażi ta' studji kliniku farmakokinetiku f'pazjenti b'80 mg, l-ikel ma jibdilx il-bijodisponibbiltà ta' osimertinib sa punt klinikament sinifikanti. (Żieda fl-AUC ta' 6% (90% CI -5, 19) u tnaqqis fis- C_{max} ta' 7% (90% CI -19, 6)). F'voluntiera b'saħħithom li nġhataw pillola ta' 80 mg fejn il-pH gastriku żdied bl-ghoti ta' doża ta' omeprazole għal 5 ijiem, l-espożizzjoni ta' osimertinib ma kinitx affettwata (żieda fl-AUC u $s-C_{max}$ b'7% u 2%, rispettivament) b'CI ta' 90% għal proporzjon ta' espożizzjoni fi hdan il-limitu ta' 80-125%.

Distribuzzjoni

Il-valur medju stmat tal-popolazzjoni tad-distribuzzjoni fi stat fiss (V_{ss}/F) ta' osimertinib huwa ta' 918 L li jindika distribuzzjoni estensiva fit-tessut. *In vitro*, it-twaħħil tal-proteina mal-plażma ta' osimertinib huwa 94.7 % (5.3 % hieles). Osimertinib intwera wkoll li jehel b'mod kovalenti mal-proteini fil-plażma tal-firien u l-bniedem, l-albumina fis-serum tal-bniedem u l-epatoċiti tal-firien u l-bniedem.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li osimertinib huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A4, u CYP3A5. Madankollu, bid-dejta disponibbli attwalment, ma jistgħux jiġu esklużi b'mod shiħ passagġi metabolici alternattivi. Abbażi ta' studji *in vitro*, 2 metaboliti farmakoloġikament attivi (AZ7550 u AZ5104) ġew sussegwentement identifikati fil-plażma tal-ispeċijiet u l-bnedmin ta' qabel l-użu kliniku wara dozi orali b'osimertinib; AZ7550 wera profil farmakoloġikament simili għal TAGRISO filwaqt AZ5104 wera potenza ikbar kemm fl-EFGR tal-mutazzjoni kif ukoll f'dik wild-type. Iż-żewġ

metaboliti deħru bil-mod fil-plażma wara l-ġħoti ta' TAGRISSO lill-pazjenti, b' t_{max} medjan (min-mass) ta' 24 (4-72) u 24 (6-72) siegħa, rispettivament. Fil-plażma tal-bniedem, osimertinib ewlieini ammonta għal 0.8%, biż-żewġ metaboliti jikkontribwixxu b'0.08% u 0.07% mir-radjuattività totali bil-biċċa l-kbira tar-radjuattività tkun marbuta b'mod kovalenti ma' proteini tal-plażma. L-espożizzjoni ġeometrika medja ta' AZ5104 u AZ7550, abbażi tal-AUC, kienet madwar 10% kull wieħed mill-espożizzjoni ta' osimertinib fi stat fiss.

Il-passaġġ metaboliku ewlieni ta' osimertinib kienu l-ossidazzjoni u d-dejalkilazzjoni. Tal-inqas 12-il komponent kienu osservati fil-kampjuni miġbura tal-awrina u l-ippurgar fi bnedmin b' 5 komponenti li jammontaw għal >1% tad-doża ta' osimertinib mhux mibdula, AZ5104 u AZ7550, ammontaw għal madwar 1.9, 6.6 u 2.7% tad-doża filwaqt li cysteinyl adduct (M21) u metabolit mhux magħruf (M25) ammontaw għal 1.5% u 1.9% tad-doża, rispettivament.

Abbażi ta' studji in vitro, osimertinib huwa inibitur kompetittiv ta' CYP 3A4/5 iżda mhux ta' CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 u 2E1 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Abbażi ta' studji in vitro, osimertinib mhuwiex inibitur ta' UGT1A1 u UGT2B7 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti fil-fwied. L-inibizzjoni intestinali ta' UGT1A1 hija possibbli iżda l-impatt kliniku mhuwiex magħruf.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 20 mg, 67.8% tad-doża kienet irkuprata fl-ippurgar (1.2% bħala ewlenija) filwaqt li 14.2% tad-doża mogħtija (0.8% bħala ewlenija) instabet fl-awrina sa 84 jum mill-ġbir tal-kampjun. Osimertinib mhux mibdul jammonta għal madwar 2% tal-eliminazzjoni b'0.8% fl-awrina u 1.2% fl-ippurgar.

Interazzjonijiet mal-proteini ta' trasport

Studji in vitro wrew li osimertinib mhuwiex sottostrat ta' OATP1B1 u OATP1B3. *In vitro*, osimertinib ma jinibix P-glycoprotein, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 u MATE2K f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

L-effetti ta' osimertinib fuq P-gp u BCRP

Abbażi ta' studji in vitro, osimertinib huwa sottostrat ta' P-gp u BCRP, iżda mhuwiex probabbli li jirriżulta f'interazzjonijiet klinikament rilevanti ma' mediċini b'sustanzi attivi b'osimertinib f'doži kliniċi (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

F'analizijiet farmakokinetiċi bbażati fuq il-popolazzjoni (n=1367), ma ġew identifikati l-ebda relazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn l-espożizzjoni fi stat fiss imbassra (AUC_{ss}) u l-età tal-pazjent (medda: 25 sa 91 sena), sess (65 % nisa), etniċità (inkluż pazjenti Bojod, Asjatiċi, Ġappunizi, Ċinizi u li la huma bojod u lanqas Asjatiċi), linja ta' terapija u jekk il-pazjent ipejjiex jew le (n=34 li bħalissa jpejpu, n=419 li qabel kienu jpejpu). Analizi tal-PK tal-popolazzjoni indikat li l-piż tal-ġisem kien kovarjat sinifikanti b'bidla ta' inqas minn 20 % fl- AUC_{ss} ta' osimertinib mistenija f'medda ta' piż tal-ġisem ta' 88 kg sa 43kg rispettivament (quantiles ta' 95% sa 5%) meta mqabbel mal- AUC_{ss} għall-piż medjan tal-ġisem ta' 61 kg. Jekk jitqiesu l-livell estremi ta' piż tal-ġisem, minn <43 kg sa >88 kg, il-proporzjonijiet tal-metabolit AZ5104 varjaw minn 11.8% sa 9.6% filwaqt li għal AZ7550 varjaw minn 12.8% sa 8.1 %, rispettivament. Abbażi tal-analizi tal-PK tal-popolazzjoni, serum albumin ġie identifikat bħala kovarjat sinifikanti b'bidla ta' <30% fl- AUC_{ss} ta' osimertinib mistenni fil-medda ta' albumina ta' 29 sa 46 g/L rispettivament (quantiles ta' 95 % sa 5 %) meta mqabbel mal- AUC_{ss} għall-medjan ta' albumina fil-linja bażi ta' 39 g/L. Dan it-tibdil fl-esponiment minhabba d-differenzi fil-piż tal-ġisem jew ta' albumina fil-linja bażi mhuwiex ikkunsidrat klinikament rilevanti.

Indeboliment tal-fwied

Osimertinib jiġi eliminat prinċipalment mill-fwied. Fi prova klinika, pazjenti b'tipi differenti ta' tumuri solidi avvanzati u b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A, punteġġ medju = 5.3, n=7) jew b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B, punteġġ medju = 8.2, n=5) ma kellhom l-ebda zieda fl-espożizzjoni meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (n=10) wara doża waħda ta' 80 mg ta' TAGRISSO. Il-proporzjon medju ġeometriku (90% CI) tal-AUC u tas-C_{max} ta' osimertinib kien 63.3 % (47.3, 84.5) u 51.4 % (36.6, 72.3) f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied u 68.4 % (49.6, 94.2) u 60.7 % (41.6, 88.6) f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied; għall-metabolit AZ5104, l-AUC u s-C_{max} kienu 66.5 % (43.4, 101.9) u 66.3 % (45.3, 96.9) f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied u 50.9 % (31.7, 81.6) u 44.0 % (28.9, 67.1) f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, meta mqabbel mal-espożizzjoni f'pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, ma kien hemm ebda relazzjoni bejn il-markaturi tal-funzjoni tal-fwied (ALT, AST, bilirubina) u l-espożizzjoni għal osimertinib. Il-markatur tal-indeboliment tal-fwied albumina fis-serum wera effett fuq il-PK ta' osimertinib. L-istudji kliniċi li twettqu eskudew pazjenti b'limitu ta' fuq tan-normal (Upper Limit of Normal, ULN) ta' >2.5x AST jew ALT jew jekk minhabba tumor malinn, >5.0x ULN jew b'bilirubina totali ta' >1.5x ULN. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' 134 pazjent b'indeboliment tal-fwied hafif, 8 pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u 1216 pazjent b'funzjoni tal-fwied normali l-espożizzjonijiet għal osimertinib kienu simili. M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Fi prova klinika, pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CLcr 15 sa inqas minn 30 mL/min; n=7) meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (CLcr ikbar minn jew daqs 90 mL/min; n=8) wara doża orali waħda ta' 80 mg ta' TAGRISSO wrew zieda ta' 1.85 drabi fl-AUC (90% CI; 0.94, 3.64) u ta' 1.19 drabi fis-C_{max} (90% CI: 0.69, 2.07). Barra minn hekk, abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 593 pazjent b'indeboliment tal-kliewi hafif (CLcr 60 għal inqas minn 90 mL/min), 254 pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (CLcr 30 għal inqas minn 60 mL/min), 5 pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CLcr 15 sa inqas minn 30 mL/min) u 502 pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (iktar minn jew daqs 90 mL/min), l-espożizzjonijiet ta' osimertinib kienu simili. Il-pazjenti b'CLcr ta' inqas minn jew daqs 10 mL/min ma ġewx inklużi fil-provi kliniċi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Is-sejbiet ewlenin fi studji dwar it-tossicità b'dożi ripetuti fil-friren u l-klieb kienu jinkludu tibdil atropiku, infjammatorju u/jew diġenerattiv li jaffettwa l-epitelji tal-kornea (akkumpanjat minn translucenti u opaċitajiet korneali fil-klieb fl-eżami tal-oftalmoloġija), l-apparat GI (inkluż l-ilsien), il-ġilda, u l-apparat riproduttiv tar-raġel u l-mara b'tibdil sekondarju fil-milsa. Dawn is-sejbiet sehhew f'koncentrazzjonijiet fil-plażma li kienu inqas minn dawk osservati f'pazjenti bid-doża terapewtika ta' 80 mg. Is-sejbiet preżenti wara xahar ta' għoti ta' doži kienu fil-biċċa l-kbira reversibbli fi żmien xahar mit-twaqqif tal-għoti tad-doża bl-eċċezzjoni tal-irkupru parzjali ta' xi parti mit-tibdil fil-kornea.

Osimertinib ippenetra l-barriera ematoencefalika intatta tax-xadina cynomolgus (dożaġġ i.v.), tal-far u tal-gurdien (għoti orali).

Dejta mhux klinika tindika li osimertinib u l-metabolit tiegħu (AZ5104) jinibixxu l-kanal h-ERG, u l-effett ta' titwil tal-QTc ma jistax jiġi eskluż.

Karċinoġenesi u mutaġenesi

Ma twettqux studji tal-karċinoġeniċità b'osimertinib. Osimertinib ma kkawżax ħsara ġenetika f'assaggi in vitro u in vivo.

Tossicità fis-sistema riproduttiva

Tibdil diġenerattiv kien preżenti fit-testikoli tal-firien u tal-klieb esposti għal osimertinib għal ≥ 1 xahar u kien hemm tnaqqis fil-fertilità fil-firien irġiel wara espożizzjoni għal osimertinib għal 3 xhur. Dawn is-sejbiet kienu osservati f'koncentrazzjonijiet fil-plażma klinikament rilevanti. Is-sejbiet patoloġiċi fit-testikoli osservati wara xahar dożagġ kienu riversibbli fil-firien; madankollu, ma tistax issir dikjarazzjoni definittiva dwar ir-riversibbiltà ta' dawn il-feriti fil-klieb.

Abbażi ta' studji fl-annimali, il-fertilità tan-nisa tista' tkun indebolita bil-kura ta' osimertinib. Fi studji dwar it-tossicità b'doża ripetuta, żieda fl-inċidenza ta' anoestrus, deġenerazzjoni ta' corpora lutea fl-ovarji u traqqiq epiteljali fl-utru u fil-vagina kienet osservata fil-firien esposti għal osimertinib għal ≥ 1 xahar f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti fil-plażma. Is-sejbiet fl-ovarji li ġew osservati wara dożagġ ta' xahar kienu riversibbli. Fi studju dwar il-fertilità tan-nisa fil-firien, l-ghoti ta' osimertinib b'20 mg/kg/ġurnata (bejn wiehed u iehor daqs id-doża klinika rrakkomandata għal kuljum ta' 80 mg) ma kellu l-ebda effett fuq iċ-ċiklagġ tal-estru jew fuq in-numru ta' nisa li joħorġu tqal, iżda kkawża mwiet bikrin fl-embrijuni. Dawn is-sejbiet urew evidenza ta' riversibbiltà wara xahar mingħajr doża.

Fi studju modifikat dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, osimertinib ikkawża embrijoletalità meta nġhata lil firien tqal qabel impjantazzjoni embrijonika. Dawn l-effetti kienu osservati f'doża ttollerata sew mill-omm ta' 20 mg/kg fejn espożizzjoni kienet ekwivalenti għall-espożizzjoni tal-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 80 mg kuljum (abbażi tal-AUC totali). Espożizzjoni f'doži ta' 20 mg/kg u iktar matul organoġeneżi kkawżat tnaqqis fil-piż tal-fetu iżda l-ebda effetti avversi fuq il-morfoloġija esterna jew vixxerali tal-fetu. Meta osimertinib inġhata lil firien nisa tqal matul il-ġestazzjoni u mbagħad permezz ta' treddiġh bikri, kien hemm espożizzjoni dimostrabbli għal osimertinib u l-metaboliti tiegħu fil-frieh li kienu qegħdin jitreddgħu flimkien ma' tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieh u tkabbir dgħajef tal-firien (f'doži ta' 20 mg/kg u iktar).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropyl cellulose b'sostituzzjoni baxxa
Sodium stearyl fumarate

Kisja tal-pilloli

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Yellow iron oxide (E 172)
Red iron oxide (E 172)
Black iron oxide (E 172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jehtieg l-ebda kundizzjoni speċjali ta' ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' doża waħda perforati Al/Al. Kartun ta' 30 x 1 pillola (3 folji).

Folji ta' doża waħda perforati Al/Al. Kartun ta' 28 x 1 pillola (4 folji).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 pillola miksija b'rita

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Frar 2016
Data tal-aħhar tiġdid: 12 ta' Diċembru 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGTOR FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
L-ISVEZJA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSUR)

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAGRISSO 40 mg pilloli miksijin b'rita
osimertinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 40 mg osimertinib (bħala mesylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 x 1 pillola miksijin b'rita
28 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tagrisso 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAGRISSE 80 mg pilloli miksijin b'rita
osimertinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 80 mg osimertinib (bħala mesylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 x 1 pillola miksijin b'rita
28 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tagrisso 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

10 FOLJI B’PILLOLI MIKSIJIN B’RITA (IMTAQQBIN)

7 FOLJI B’PILLOLI MIKSIJIN B’RITA (IMTAQQBIN)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAGRISSO 40 mg pilloli
osimertinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA’ SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

10 FOLJI B’PILLOLI MIKSIJIN B’RITA (IMTAQQBIN)

7 FOLJI B’PILLOLI MIKSIJIN B’RITA (IMTAQQBIN)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TAGRISSE 80 mg pilloli
osimertinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA’ SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

TAGRISSO 40 mg pilloli miksijin b'rita
TAGRISSO 80 mg pilloli miksijin b'rita
osimertinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu TAGRISSO u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu TAGRISSO
3. Kif għandek tiehu TAGRISSO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen TAGRISSO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu TAGRISSO u għalxiex jintuza

Tagrisso fih is-sustanza attiva osimertinib, li tagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha inibituri ta' protein kinase li jintużaw biex jikkuraw il-kanċer. TAGRISSO jintuza fil-kura ta' adulti b'tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjah 'kanċer taċ-ċelloli mhux zġhar tal-pulmun'. Jekk test ikun wera li l-kanċer tiegħek għandu ċertu tibdil (mutazzjonijiet) f'gene msejha 'EGFR' (riċettur tal-fattur ta' tkabbir epidermali) u jkun infirex għall-pulmun l-ieħor tiegħek jew għal organi oħra, il-kanċer tiegħek aktarx jirrispondi għal kura b'TAGRISSO. TAGRISSO jista' jiġi preskritt għalik:

- bhala l-ewwel mediċina li tirċievi għall-kanċer tiegħek jew
- Il-f'ċerti ċirkostanzi jekk ġejt ikkurat għall-kanċer tiegħek qabel b'mediċini oħra tal-inibitur ta' protein kinase.

Kif jahdem TAGRISSO

TAGRISSO jahdem billi jimblokka EGFR u jista' jgħin biex inaqqas ir-ritmu jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer tal-pulmun tiegħek. Dan jista' jgħin ukoll biex inaqqas id-daqs tat-tumur.

- Jekk TAGRISSO huwa l-ewwel mediċina ta' inibitur ta' protein kinase li qed tirċievi, dan ifisser li l-kanċer tiegħek fih difetti fil-gene EFGR imsejha 'tneħħijiet exon 19' jew 'mutazzjonijiet ta' sostituzzjoni exon 21'.

- Jekk il-kanċer tiegħek ipprograssa waqt li kont qed tigi kkurat/a b' medicini oħra tal-inbitur ta' protein kinase, dan ifisser li l-kanċer tiegħek fih difett fil-gene msejjah 'T790M'. Minhabba dan id-difett, medicini oħra ta' protein kinase jistgħu ma jibqgħux jaħdmu.

Jekk għandek xi mistoqsija dwar kif taħdem din il-medicina jew għaliex din il-medicina giet ordnata għalik, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu TAGRISSO

Tihux TAGRISSO jekk:

- jekk inti allergiku (għandek sensitività eċċessiva) għal osimertinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed tiehu St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu TAGRISSO.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu TAGRISSO jekk:

- batejt minn inflamazzjoni ta' pulmuni (kundizzjoni msejja 'mard tal-interstizju tal-pulmun')
- qatt kellek problemi bil-qalb - it-tabib tiegħek jaf ikun irid josservak mill-qrib.
- għandek storja ta' problemi fl-għajnejn.

Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih waqt li tkun qiegħed tiehu din il-medicina jekk:

- ikollok diffikultà f'daqqa biex tiehu nifs flimkien ma' sogħla jew deni.
- ikollok tqaxxir sever tal-gilda tiegħek.
Ara 'Effetti sekondarji serji' fis-sezzjoni 4 għal iktar informazzjoni.

Tfal u adolexxenti

TAGRISSO ma giex studjat fi tfal jew adolexxenti. Tagħtix din il-medicina lil tfal jew adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

MEDIĊINI OĦRA U TAGRISSO

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra. Dan jinkludi medicini mill-hxejjex u medicini li jinkisbu mingħajr riċetta. Dan peress li TAGRISSO jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi medicini oħrajn. Barra minn hekk, medicini oħrajn jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem TAGRISSO.

Għid lit-tabib tiegħek qabel tiehu TAGRISSO jekk qiegħed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:

Il-medicini li ġejjin jistgħu jnaqqsu kemm jaħdem tajjeb TAGRISSO:

- Phenytoin, carbamazepine jew phenobarbital – li jintużaw għal aċċessjonijiet jew puplesiji.
- Rifabutin jew rifampicin – li jintużaw għal tuberkolozi (TB).
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) – medicina mill-hxejjex li tintuża għal dipressjoni.

TAGRISSO jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-medicini li ġejjin u/jew iżid l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini:

- Rosuvastatin - li jintuża biex inaqqas il-kolesterol.
- Pillola ta' kontraċezzjoni ormonali orali - użata għall-prevenzjoni tat-tqala.

- Bosentan – użat għal pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmun.
- Efavirenz u etravirine – użati biex jikkuraw infezzjonijiet tal-HIV/AIDS.
- Modafinil – użat għad-disturbi tal-irqad.
- Dabigatran – użat biex jipprevjeni emboli tad-demmm.
- Digoxin – użat għal taħbit tal-qalb irregolari jew għal problemi oħrajn tal-qalb.
- Aliskiren – użat għal pressjoni tad-demmm għolja.

Jekk qiegħed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini mnizzla hawn fuq, għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu TAGRISSO.

It-tabib tiegħek ser jiddiskuti għażliet ta' kura xierqa miegħek.

Tqala – Informazzjoni għan-nisa

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Jekk tinqabad tqila waqt il-kura, għid lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi miegħek jekk għandekx tibqa' tieħu TAGRISSO.
- Ma għandekx tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Jekk tista' tinqabad tqila, trid tuża kontraċezzjoni effikaċi. Ara 'Kontraċezzjoni - informazzjoni għan-nisa u l-irġiel' hawn taħt.
- Jekk qed tippjana li tinqabad tqila wara li tieħu l-aħħar doża ta' din il-mediċina, itlob il-parir tat-tabib tiegħek. Dan peress li xi mediċini jistgħu jibqgħu f'għismek, (ara l-parir dwar il-kontraċezzjoni aktar 'l isfel).

Tqala – Informazzjoni għall-irġiel

- Jekk is-sieħba mara tiegħek tinqabad tqila waqt li tkun qiegħed tieħu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Kontraċezzjoni – informazzjoni għan-nisa u l-irġiel

Trid tuża kontraċezzjoni effikaċi waqt il-kura.

- TAGRISSO jista' jinterferixxi ma' kemm jahdmu tajjeb il-kontraċettivi ormonali orali. Iddiskuti mat-tabib tiegħek l-iktar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.
- TAGRISSO jista' jgħaddi fis-semen. Għalhekk, huwa importanti li l-irġiel jużaw kontraċezzjoni effikaċi wkoll.

Trid tagħmel dan anki wara li tlesti l-kura b'TAGRISSO:

- **Nisa** – kompli uża l-kontraċezzjoni sa xahrejn wara.
- **Irġiel** – kompli uża l-kontraċezzjoni sa 4 xhur wara.

Treddigh

Ma għandekx tredda' waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Dan peress li mhuwiex magħruf jekk hemmx riskju għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim tal-magni

TAGRISSO m'għandu l-ebda effett jew għandu effett sostanzjali fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi ohra f'din il-mediċina

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodiun (23 mg) għal kull pillola ta' 40 mg jew 80 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu TAGRISSO

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

- Id-doża rakkomandata hija ta' 80 mg darba kuljum.
- Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek għal pillola ta' 40 mg darba kuljum.

Kif għandek tiehdu

- TAGRISSO jittiehed mill-halq. Ibla' l-pillola shiha mal-ilma. Tfarrakx, taqsamx jew tomghodx il-pillola.
- Hu TAGRISSO fl-istess hin kuljum.
- Tista' tiehu din il-medicina mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk għandek problemi biex tibla' l-pillola, tista' thallatha mal-ilma:

- Poggi l-pillola f'tazza.
- Żid 50 mL (bejn wiehed u iehor żewġ terzi ta' tazza) ta' ilma mingħajr gass - tuża l-ebda likwidu iehor.
- Hawwad l-ilma sakemm din il-pillola tispicča titkisser f'biċċiet zgħar hafna - il-pillola mhux sejra tinhall kompletament.
- Ixrob il-likwidu minnufih.
- Biex tiżgura li tkun hadt il-medicina kollha, lahlah it-tazza sew b'50 mL ta' ilma iehor u ixrobha.

Jekk tiehu TAGRISSO aktar milli suppost

Jekk tiehu iktar mid-doża normali tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar minnufih.

Jekk tinsa tiehu TAGRISSO

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha malli tiftakar. Madankollu, jekk ikun jonqos inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss tiegħek, tihux id-doża li qbiżt. Hu d-doża normali li jmiss tiegħek fil-hin meta suppost teħodha.

Jekk tieqaf tiehu TAGRISSO

Tiqafx tiehu din il-medicina - kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel. Huwa importanti li tiehu din il-medicina kuljum, sakemm jordnalek it-tabib tiegħek.

Jekk għandek iktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Diffikultà f'daqqa biex tiehu nifs flimkien mas-soghla jew id-deni - dan jista' jkun sinjal ta' pulmuni infjammati (kundizzjoni msejha 'marda tal-interstizju tal-pulmun'). Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet jistgħu jigu kkurati iżda xi kazijiet kienu fatali. It-tabib tiegħek jaf ikun irid iwaqqaf TAGRISSO jekk ikollok dan l-effett sekondarju. Dan l-effett sekondarju huwa komuni: jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10.
- Jekk tizviluppa għajnejn idemmghu, sensitività għad-dawl, uġigh fl-għajnejn, hmura fl-għajnejn, jew tibdil fil-vista. Dan l-effett sekondarju mhuwiex komuni: jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100.
- Is-sindrome ta' Stevens-Johnson, li jista' jidher bhala makuli homor qishom targit jew dbabar tondi hafna drabi bi nfafet ċentrali fuq it-tronk, tqaxxir tal-gilda, ulċeri fil-halq, fil-grizmejn, fl-immieher, fuq il-ġenitali u fl-għajnejn u jkunu preċeduti minn deni u sintomi simili għal dawk tal-influenza.

Dan l-effett sekondarju huwa rari: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1000. Ara wkoll Sezzjoni 2.

- Lezjonijiet f'forma ta' mira, li huma reazzjonijiet tal-gilda li qishom ċrieki (jissuggerixxu Eritema multiforme). Dan l-effett sekondarju mhux komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnnota l-effetti sekondarji serji elenkati hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Dijarea - din tista' tidher u ma tidhirx matul il-kura. Għid lit-tabib tiegħek jekk id-dijarea ma tghaddix jew issir severa.
- Problemi fil-gilda u d-dwiefer - sinjali jistgħu jinkludu uġiġh, ħakk, ġilda xotta, raxx, ħmura madwar id-dwiefer tas-swaba. Dan huwa iktar probabbli li jsehh f'partijiet esposti għax-xemx. Jekk tuża moisturisers b'mod regolari fuq il-ġilda u d-dwiefer, dan jista' jgħin. Għid lit-tabib tiegħek jekk il-problemi bil-ġilda jew id-dwiefer tiegħek jaggravaw.
- Stotmatite - infjamazzjoni tar-rita interna tal-ħalq.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli tad-demem (lewkoċiti, limfoċiti jew newtrofili).
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demem.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen TAGRISSO

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-fojl tal-folji u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina ma tehtiegħ xi kundizzjonijiet ta' ħzin speċjali.
- Tuża l-ebda pakkett li huwa bi ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih TAGRISSO

- Is-sustanza attiva hija osimertinib (bħala mesylate). Kull pillola ta' 40 mg miksija b'rita fiha 40 mg ta' osimertinib. Kull pillola ta' 80 mg miksija b'rita fiha 80 mg ta' osimertinib. .
- L-ingredjenti l-oħrajn huma mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose b'sostituzzjoni baxxa, sodium stearyl fumarate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol 3350, talc, yellow iron oxide, red ironoxide, black iron oxide (ara sezzjoni 2 "Informazzjoni dwar sustanzi mhux attivi oħra f'din il-medicina").

Kif jidher TAGRISSO u l-kontenut tal-pakkett

TAGRISSO 40 mg jiġi bħala pilloli ta' kulur kafellatte, miksijin b'rita, tondi u bikonvessi, immarkati b'"A" u "40" fuq naha waħda, u xejn fuq in-naħa l-oħra.

TAGRISSO 80 mg jiġi bhala pilloli ta' kulur kafellate, miksijin b'rita, ovali u bikonvessi, immarkati b'"AZ" u "80" fuq naħa waħda, u xejn fuq in-naħa l-oħra.

TAGRISSO jiġi f'folji li fihom 30 x 1 pillola, ippakkjati f'kartun li fihom 3 folji ta' 10 pilloli kull waħda.

TAGRISSO jiġi f'folji li fihom 28 x 1 pillola, ippakkjati f'kartun li fihom 4 folji ta' 7 pilloli kull waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
L-Izvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rapprezentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.