

אוגוסט 2019

רופא/ה נכבד/ה  
רוקח/ת נכבד/ה שלום רב,

**פרסום עדכון בעלון התכשיר :**

**TAGRISSO 40mg film-coated tablets**  
**TAGRISSO 80mg film-coated tablets**

**הרכב:**

TAGRISSO 40 mg tablets

Each tablet contains osimertinib 40mg (equivalent to 47.7mg of osimertinib mesylate)

TAGRISSO 80 mg tablets

Each tablet contains osimertinib 80mg (equivalent to 95.4mg of osimertinib mesylate)

**התוויה:**

Tagrisso as monotherapy is indicated for:

- the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations.
- the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC.

חברת אסטרזהניקה ישראל מבקשת להודיע על עדכון עלון בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך **אוגוסט 2019**.

**העדכון העיקרי בעלון לרופא הוא:**

**4.4 Special warnings and precautions for use**

Interstitial lung disease (ILD)

Severe, life-threatening or fatal Interstitial Lung Disease (ILD) or ILD-like adverse reactions (e.g. pneumonitis) have been observed in patients treated with TAGRISSO in clinical studies. Most cases improved or resolved with interruption of treatment. Patients with a past medical history of ILD, drug-induced ILD, radiation pneumonitis that required steroid treatment, or any evidence of clinically active ILD were excluded from clinical studies (see section 4.8).

Interstitial Lung Disease (ILD) or ILD-like adverse reactions (e.g. pneumonitis) were reported in 3.9% and were fatal in 0.4% of the 1142 patients who received TAGRISSO in FLAURA and AURA studies. The

incidence of ILD was 10.4% in patients of Japanese ethnicity, 1.8% in patients of Asian ethnicity and 2.8% in non-Asian patients. (See Section 4.8).

Careful assessment of all patients with an acute onset and/or unexplained worsening of pulmonary symptoms (dyspnoea, cough, fever) should be performed to exclude ILD. Treatment with this medicinal product should be interrupted pending investigation of these symptoms. If ILD is diagnosed, TAGRISSO should be permanently discontinued and appropriate treatment initiated as necessary. Reintroduction of TAGRISSO should be considered only after careful consideration of the individual patient’s benefits and risk.

**Stevens-Johnson syndrome**

Case reports of Stevens-Johnson syndrome (SJS) have been reported rarely in association with TAGRISSO treatment. Before initiating treatment, patients should be advised of signs and symptoms of SJS. If signs and symptoms suggestive of SJS appear, TAGRISSO should be interrupted or discontinued immediately.

Changes in cardiac contractility

Across clinical trials, Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) decreases greater than or equal to 10% and a drop to less than 50% occurred in 3.9% (35/908) of patients treated with TAGRISSO who had baseline and at least one follow-up LVEF assessment. Based on the available clinical trial data, it is not possible to determine a causal relationship between effects on changes in cardiac contractility and TAGRISSO. In patients with cardiac risk factors and those with conditions that can affect LVEF, cardiac monitoring, including an assessment of LVEF at baseline and during treatment, should be considered. In patients who develop relevant cardiac signs/symptoms during treatment, cardiac monitoring including LVEF assessment should be considered.

**4.8 Undesirable effects**

**Table 2. Adverse drug reactions reported in FLAURA and AURA studies<sup>a</sup>**

MedDRA SOC	MedDRA term	CIOMS descriptor/ overall frequency (allCTCAE grades) <sup>b</sup>	Frequency of CTCAE grade 3 or higher
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	Interstitial lung disease <sup>c</sup>	Common (3.9%) <sup>d</sup>	1.5%
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Diarrhoea	Very common (49%)	1.2%
	Stomatitis	Very common (20%)	0.2%
<b>Eye disorders</b>	Keratitis <sup>e</sup>	Uncommon (0.7%)	0.1%
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	Rash <sup>f</sup>	Very common (47%)	0.9%
	Dry skin <sup>g</sup>	Very common (33%)	0.1%
	Paronychia <sup>h</sup>	Very common (31%)	0.3%
	Pruritus <sup>i</sup>	Very common (17%)	0.1%
	Stevens- Johnson syndrome <sup>j</sup>		Rare (0.02%)

Investigations	QTc interval prolongation <sup>k</sup>	Uncommon (0.9%)	
(findings based on test results presented as CTCAE grade shifts)	Platelet count decreased	Very common (54%)	1.6%
	Leucocytes decreased	Very common (68%)	1.5%
	Lymphocytes decreased	Very common (67%)	7.2%
	Neutrophils decreased	Very common (35%)	4.1%

<sup>a</sup>Data is cumulative from FLAURA and AURA (AURA3, AURAex, AURA 2 and AURA1) studies; only events for patients receiving at least one dose of TAGRISSO as their randomised treatment are summarized.

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

<sup>c</sup>Includes cases reported within the clustered terms: Interstitial lung disease and pneumonitis.

<sup>d</sup>5 CTCAE grade 5 events (fatal) were reported.

<sup>e</sup>Includes cases reported within the clustered terms: Keratitis, punctate keratitis, corneal erosion, corneal epithelium defect.

<sup>f</sup>Includes cases reported within the clustered terms for rash AEs: Rash, rash generalised, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pustular, rash pruritic, rash vesicular, rash follicular, erythema, folliculitis, acne, dermatitis, dermatitis acneiform, drug eruption, skin erosion.

<sup>g</sup>Includes cases reported within the clustered terms: Dry skin, skin fissures, xerosis, eczema, xeroderma.

<sup>h</sup>Includes cases reported within the clustered terms: Nail bed disorder, nail bed inflammation, nail bed infection, nail discoloration, nail pigmentation, nail disorder, nail toxicity, nail dystrophy, nail infection, nail ridging, onychoclasia, onycholysis, onychomadesis, onychomalacia, paronychia.

<sup>i</sup>Includes cases reported within the clustered terms: pruritus, pruritus generalised, eyelid pruritus.

<sup>j</sup>One event was reported in a post-marketing study, and the frequency has been derived from the FLAURA and AURA studies and the post-marketing study (N=4720).

<sup>k</sup>Represents the incidence of patients who had a QTcF prolongation >500msec.

<sup>l</sup>Represents the incidence of laboratory findings, not of reported adverse events.

Safety findings in the single-arm Phase 2 AURAex and AURA2 studies were generally consistent with those observed in the AURA3 TAGRISSO arm. No additional or unexpected toxicity has been observed and adverse events have been aligned in type, severity and frequency.

העדכון העיקרי בעלון לצרכן הוא:

2. לפני שימוש בתרופה

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בטאגריסו:

ספר לרופא מיד כאשר אתה משתמש בתרופה זו אם:

- יש לך קושי פתאומי בנשימה ביחד עם שיעול או חום.
  - יש לך קילוף חמור של העור.
- למידע נוסף, ראה גם בתופעות לוואי חמורות בסעיף 4 בעלון זה.

4. תופעות לוואי

תופעות לוואי המחייבות התייחסות מיוחדת:

יש לפנות מיידית לרופא אם אתה מבחין באחת מתופעות הלוואי הרציניות הבאות:

תופעות לוואי שכיחות (משפיעות על עד 1 מתוך 10 משתמשים):

- קוצר נשימה קשה ופתאומי עם שיעול או עם חום. אלו יכולים להיות סימנים של דלקת ריאות הנקראת מחלת ריאות אינטרסטיציאלית 'interstitial lung disease' ועלולה להיות מסכנת חיים. הרופא יכול להפסיק לך את הטיפול בטאגריסו בהופעת תופעת לוואי זו. תופעת לוואי זו הנה שכיחה (משפיעה על עד 1 מתוך 10 משתמשים).
- תופעות לוואי שאינן שכיחות (משפיעות על עד 1 מתוך 100 משתמשים):
  - עיניים דומעות, רגישות לאור, כאבי עיניים, עיניים אדומות או שינויים בראייה. תופעת לוואי זו אינה שכיחה (משפיעה על עד 1 מתוך 100 משתמשים).
  - תסמונת סטיבנס-ג'ונסון, היכולה להופיע ככתמים אדמדמים דמויי מטרה (נגעים דמויי לוח מטרה) או כתמים עגולים, מלווים לעיתים קרובות בשלפוחיות בגו (מרכז הגוף חלק הגוף ללא הגפיים והראש), קילוף עור, כיבים בפה, בגרון, באף, באיברי המין או בעיניים, ולה קודמים חום ותסמינים דמויי שפעת. אנא ראה גם סעיף 2.

העלונים מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום.

בכבוד רב,

אורה סטוליק  
רוקחת ממונה  
אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ

אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ, ת.ד. 1455, הוד השרון 4524075  
טלפון 09-7406528 פקס 09-7406527