Tagrisso
(osimertinibe)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

40 mg e 80 mg

TAGRISSO ™

osimertinibe

(sob a forma de mesilato de osimertinibe)

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TAGRISSO ™

osimertinibe (sob a forma de mesilato de osimertinibe)

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 40 mg em embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 80 mg em embalagens com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

TAGRISSO 40 mg

Cada comprimido revestido contém 47,7 mg de mesilato de osimertinibe (equivalente a 40 mg de osimertinibe).

TAGRISSO 80 mg

Cada comprimido revestido contém 95,4 mg de mesilato de osimertinibe (equivalente a 80 mg de osimertinibe).

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, hipromelose, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto e água purificada.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

TAGRISSO contém a substância ativa osimertinibe que pertence à classe de medicamentos contra o câncer chamados inibidores de tirosina quinase.

TAGRISSO é indicado para o tratamento de pacientes adultos com um tipo de câncer de pulmão chamado câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) quando:

- o paciente teve resultado positivo para o teste de mutações de deleção do éxon 19 ou substituição do éxon 21 (L858R) do EGFRs (Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico) para o tratamento inicial do câncer.
- o paciente teve resultado positivo para o teste de mutação T790M e o câncer progrediu durante o uso de, ou após terapia prévia com outros medicamentos inibidores de tirosina quinase dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFRs).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TAGRISSO funciona bloqueando o EGFR e pode ajudar a retardar ou parar o crescimento do câncer de pulmão. Ele também pode ajudar a reduzir o tumor.

TAGRISSO será somente prescrito por um médico experiente no uso de medicamentos contra o câncer. Se você tiver qualquer dúvida sobre como **TAGRISSO** funciona ou porquê este medicamento foi prescrito, pergunte ao seu médico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar **TAGRISSO** se tiver alergia (hipersensibilidade) ao osimertinibe ou a qualquer outro excipiente contido na fórmula do medicamento.

Você não deve tomar **TAGRISSO** se estiver tomando Erva de São João (*Hypericum perforatum*).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Avaliação do status da mutação EGFR

Ao se considerar o uso de **TAGRISSO** como tratamento para o câncer de pulmão localmente avançado ou metastático, é importante que o status positivo da mutação EGFR seja determinado. O médico irá solicitar a realização de um teste para determinar este status, que utilizará o DNA do tecido tumoral ou o DNA tumoral circulante (ctDNA), obtido de uma amostra de sangue (plasma).

Somente teste(s) robusto(s), confiável(eis) e sensível(eis) com utilidade demonstrada para a determinação do status de mutação do EGFR deve(m) ser utilizado(s).

A determinação positiva do status da mutação EGFR (mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) para tratamento de primeira linha ou mutações T790M na progressão quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos EGFRs), utilizando tanto o teste com base no tecido como no plasma indica elegibilidade para o tratamento com **TAGRISSO**. No entanto, se o teste no plasma (ctDNA) for utilizado e o resultado for negativo, recomenda-se que seja repetido o teste com o tecido sempre que possível, devido à possibilidade de resultados falso-negativos do teste com base no plasma.

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

O médico deve ser avisado caso você apresente início repentino e/ou piora não explicada de sintomas respiratórios que possam ser indicativos de doença pulmonar intersticial (DPI), como por exemplo, dispneia, tosse e febre. O tratamento com **TAGRISSO** deve ser suspenso e a DPI investigada imediatamente. **TAGRISSO** deve ser permanentemente descontinuado caso a DPI seja confirmada.

Prolongamento do Intervalo QTc

Quando possível, o uso de **TAGRISSO** deve ser evitado se você tiver síndrome de QT longo congênita, uma doença cardíaca. Seu médico deve considerar o monitoramento periódico com eletrocardiogramas (ECGs) e eletrólitos se você tiver insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios eletrolíticos, ou estiver em uso de medicamentos que são conhecidos por prolongar o QTc.

O uso de **TAGRISSO** deve ser suspenso se você desenvolver um intervalo QTc maior do que 500 mseg em pelo menos dois ECGs separados, até que o intervalo QTc seja menor do que 481 mseg ou recuperado até o

basal se o intervalo QTc for maior ou igual a 481 mseg, e então, o uso de **TAGRISSO** pode ser reiniciado em uma dose reduzida, conforme descrito na Tabela 1 da seção de Posologia (6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?). **TAGRISSO** deve ser permanentemente descontinuado se você desenvolver prolongamento do intervalo QTc em combinação com qualquer um dos seguintes sintomas: Torsade de Pointes, taquicardia ventricular polimórfica, sinais/sintomas de arritmia grave.

Alterações na contratilidade cardíaca

Se você apresentar fatores de risco cardíaco e condições que possam afetar a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), seu médico deverá considerar a realização de monitoramento cardíaco, incluindo uma avaliação da FEVE no início e durante o tratamento. Se você desenvolver sinais ou sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, seu médico também deverá considerar a realização de monitoramento cardíaco, incluindo avaliação da FEVE.

Ceratite

O médico deve ser avisado caso você tenha histórico de problemas no olho. Caso você apresente sinais e sintomas agudos sugestivos de ceratite, como inflamação ocular, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão turva, dor nos olhos e/ou olhos vermelhos, ou piora desses sinais, deve procurar imediatamente seu médico. Este poderá encaminhá-lo a um oftalmologista.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

TAGRISSO não influencia ou não influencia significativamente a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Contracepção em homens e mulheres

Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez enquanto estiverem recebendo **TAGRISSO**. Os pacientes devem continuar o uso de contracepção efetiva pelos seguintes períodos de tempo após o término do tratamento com o **TAGRISSO**: pelo menos 6 semanas para as mulheres e 4 meses para homens. Atualmente não se sabe se o osimertinibe pode reduzir a efetividade de contraceptivos hormonais e, portanto, mulheres utilizando contraceptivos hormonais orais devem usar também um método contraceptivo de barreira.

Gravidez

TAGRISSO pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. O uso de **TAGRISSO** não é recomendado durante a gravidez e por mulheres com potencial de engravidar que não estejam utilizando métodos contraceptivos.

Categoria D
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Amamentação

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com **TAGRISSO**.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de **TAGRISSO** na fertilidade humana, porém dados de estudos em animais indicam que **TAGRISSO** poderia diminuir a fertilidade.

Atenção: este medicamento contém açúcar (147 mg/comprimidos de 40 mg e 295 mg/comprimidos de 80 mg), portanto, deve ser usado com cautela e a critério médico em pacientes portadores de diabetes.

Recomenda-se que o uso concomitante de indutores potentes da CYP3A, como por exemplo: fenitoína (utilizado no tratamento de convulsões), rifampicina (antibiótico), carbamazepina (utilizado no tratamento de epilepsia) com **TAGRISSO** seja evitado. Indutores CYP3A4 moderados, como por exemplo: bosentana (utilizado para tratar hipertensão arterial pulmonar), efavirenz e etravirina (utilizados para tratar AIDS), modafinil (utilizado para tratar narcolepsia) também podem reduzir a exposição ao osimertinibe e devem ser usados com cautela, ou evitados quando possível. Não há dados clínicos disponíveis para recomendar um ajuste de dose de **TAGRISSO**. O uso concomitante com Erva de São João é contraindicado (veja item 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Pacientes que tomam medicações como a rosuvastatina, que tem disponibilização dependente da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), e com índice terapêutico estreito, devem ser cuidadosamente acompanhados para sinais de mudança na tolerabilidade como resultado da maior exposição da medicação concomitante enquanto recebem **TAGRISSO**.

Os agentes modificadores do pH gástrico, como o omeprazol, podem ser usados concomitantemente com **TAGRISSO** sem restrições.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

TAGRISSO deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

TAGRISSO 40 mg é apresentado como um comprimido bege, redondo, biconvexo, gravado com "AZ" e "40" em um lado e sem gravação no lado oposto.

TAGRISSO 80 mg é apresentado como um comprimido bege, oval, biconvexo, gravado com "AZ" e "80" em um lado e sem gravação no lado oposto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento com o **TAGRISSO** deve ser iniciado por um médico experiente no uso de terapias contra o câncer.

Ao se considerar o uso do **TAGRISSO**, o status da mutação EGFR deve ser determinado em uma amostra do tumor ou de plasma, utilizando um teste validado (veja item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?) para:

- mutações de deleção do éxon 19 ou substituição do éxon 21 (L858R) (para tratamento de primeira linha)
- mutação T790M (quando o câncer progrediu durante o uso de, ou após terapia prévia com medicamentos inibidores de tirosina quinase dos EGFRs).

Posologia

A dose recomendada de **TAGRISSO** é de 80 mg, uma vez ao dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Dose esquecida

Se você se esquecer de tomar uma dose de **TAGRISSO**, tome a dose esquecida assim que se lembrar. Porém, se faltar menos de 12 horas para a próxima dose, você não deve tomar a dose esquecida, devendo esperar o horário da próxima dose. Tome a próxima dose no horário habitual (veja item 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?)

Ajuste de dose

A interrupção da dose e/ou a redução da dose podem ser necessárias com base na segurança e tolerabilidade individuais. Se for necessária a redução da dose, então a dose de **TAGRISSO** deve ser reduzida para 40 mg, uma vez ao dia. As orientações para redução da dose devido à toxicidade das reações adversas são fornecidas na Tabela 1.

Tabela 1. Recomendações de ajuste de dose para TAGRISSO

Órgão Alvo	Reação Adversa[a]	Modificação na Dose
Pulmonar	DPI/Pneumonite	**TAGRISSO** deve ser permanentemente descontinuado.
Cardíaco	Intervalo QTc maior do que 500 mseg em pelo menos 2 ECGs separados	**TAGRISSO** deve ser suspenso até que o intervalo QTc seja inferior a 481 mseg ou recuperado para o basal se o QTc basal for maior ou igual a 481 mseg, e então, reiniciado em uma dose reduzida (40 mg).
	Prolongamento do intervalo QTc com sinais/sintomas de arritmia grave	**TAGRISSO** deve ser permanentemente descontinuado.
Outro	Reação adversa de Grau 3 ou superior	**TAGRISSO** deve ser suspenso por até 3 semanas
	Se a reação adversa de Grau 3 ou superior melhorar para Grau 0-2 após a suspensão de **TAGRISSO** por até 3 semanas	**TAGRISSO** pode ser reiniciado na mesma dose (80 mg) ou em uma dose menor (40 mg)
	Reação adversa de Grau 3 ou superior que não melhora para Grau 0-2 após a suspensão por até 3 semanas	**TAGRISSO** deve ser permanentemente descontinuado.

[a]Nota: A intensidade dos eventos adversos clínicos é classificada de acordo com a Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer (NCI) versão 4.0.

Populações especiais de pacientes: nenhum ajuste de dose é necessário devido à idade do paciente, peso corporal, sexo, etnia e condição do tabagismo.

Pacientes pediátricos e adolescentes: a segurança e a eficácia de **TAGRISSO** em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos (>65 anos): TAGRISSO pode ser usado em adultos independentemente da idade.

Disfunção hepática: nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com disfunção hepática leve (bilirrubina total ≤ LSN e AST > LSN ou bilirrubina total entre 1,0 a 1,5 x LSN e qualquer valor de AST) ou disfunção hepática moderada (bilirrubina total entre 1,5 a 3,0 x LSN e qualquer valor de AST). A dose apropriada de **TAGRISSO** não foi estabelecida em pacientes com disfunção hepática grave.

Disfunção renal: nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com disfunção renal leve, moderada ou grave. A segurança e eficácia de **TAGRISSO** não foi estabelecida em pacientes com doença renal em estágio terminal (depuração de creatinina (ClCr) menor que 15 mL/min, calculado pela equação de Cockcroft e Gault) ou em diálise. Cuidados devem ser tomados quando pacientes com disfunção renal em estágio terminal são tratados.

Modo de usar

TAGRISSO pode ser tomado com ou sem alimentos, no mesmo horário todos os dias.

Este medicamento destina-se ao uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Se o paciente não for capaz de engolir o comprimido, ele deve primeiro ser dissolvido em 50 mL de água sem gás. O comprimido deve ser colocado na água, sem esmagar, agitado até a dispersão e imediatamente ingerido. Um volume adicional de meio copo de água deve ser adicionado para garantir que nenhum resíduo permaneça no recipiente e então ingerido imediatamente.

Caso seja necessária administração por sonda nasogástrica, o mesmo processo descrito acima deve ser seguido, mas com a utilização de volumes de 15 mL para a dispersão inicial e de 15 mL para a limpeza dos resíduos. O volume resultante de 30 mL de líquido deve ser administrado de acordo com as instruções do fabricante da sonda naso-gástrica com enxágues apropriados com água. A dispersão e os resíduos devem ser administrados dentro de 30 minutos da adição dos comprimidos na água.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de tomar uma dose de **TAGRISSO**, você só poderá tomar a dose esquecida se faltar mais de 12 horas para a próxima dose. Se faltar menos de 12 horas para a próxima dose, você

não deve tomar a dose esquecida, devendo esperar o horário da próxima dose. Não tome uma dose em dobro (dois comprimidos ao mesmo tempo) para compensar uma dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas descritas a seguir foram identificadas nos estudos clínicos com pacientes que receberam **TAGRISSO** como tratamento para câncer de pulmão de não pequenas células:

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, inflamações na boca (estomatite), erupções na pele, pele seca, infecção do tecido ao redor das unhas (paroníquia), prurido (coceira), número de plaquetas e de células do sangue diminuído (leucócitos, linfócitos e neutrófilos).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações nos pulmões (doença pulmonar intersticial).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): ceratite (alterações oculares, como sensibilidade à luz, dor no olho, dor nos olhos e/ou olhos vermelhos, visão turva) e prolongamento do intervalo QTc (alteração cardíaca).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em estudos clínicos, pacientes que foram tratados com **TAGRISSO** em doses diárias de 160 mg e 240 mg, apresentaram um aumento na frequência e gravidade de algumas reações adversas como diarreia e erupção cutânea em comparação à dose de 80 mg.

Não há um tratamento específico em caso de superdosagem de **TAGRISSO**. Os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e tratar de forma sintomática.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0254

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: AstraZeneca AB – Gärtunavägen – Södertälje – Suécia
Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda**.
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

TAG007

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/04/2018.

SAC
Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 014 5578

MATERIAL RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/12/2016	2617316166	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	1112383154	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	19/12/2016	Bula inicial	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg
			19/12/2016	2617316166	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2016	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas		
19/04/2018	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2017	2234970177	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	16/04/2018	1.Indicações 2.Resultados de eficácia 3.Características farmacológicas 5.Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9.Reações adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 40 mg e 80 mg