

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TAGRISO® 40 mg (Osimertinib )
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	40 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de AL/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ASTRAZENECA AB, Sodertalje, Suecia.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	ASTRAZENECA AB, Sodertalje, Suecia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-156-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de noviembre de 2017
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Osimertinib (eq. a 95,4 mg de mesilato de osimertinib)	40,0 mg
Manitol	147 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con mutación positiva de EGFR.

TAGRISO está indicado como terapia adyuvante luego de la resección de tumor en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) cuyos tumores tienen deleciones del exón 19 o mutaciones del exon 21 L858R en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR),

Tratamiento de primera línea del NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR.

TAGRISO está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico NSCLC cuyos tumores presentan deleciones en el exón 19 o mutaciones en el exón 21 L858R en el EGFR,

NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR T790M tratado previamente.

TAGRISO está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC metastásico y mutación positiva de EGFR T790M, cuya enfermedad ha progresado durante o después de terapia con inhibidor de tirosina quinasa (TKI) de EGFR.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
La hierba de San Juan no se debe emplear junto con TAGRISO.

### Precauciones:

Ver advertencias

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis ocurrió en el 3,7% de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO; 0,3% de los casos fueron mortales.<sup>i</sup>

Debe suspenderse TAGRISSO e investigar inmediatamente la posibilidad de EPI en pacientes que presenten deterioro de los síntomas respiratorios que pudieran ser indicativos de EPI (p.ej., disnea, tos y fiebre). Debe descontinuarse TAGRISSO de forma permanente en caso de confirmarse la EPI

#### Prolongación del intervalo QTc

La prolongación del intervalo QT corregido (QTc) según la frecuencia cardíaca ocurre en pacientes tratados con TAGRISSO. De los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO en ensayos clínicos, 0,8% presentó un QTc > 500 mseg, y el 3,1% de los pacientes tuvo un aumento desde el QTc basal > 60 mseg. No se reportaron arritmias relacionadas con QTc.

Los ensayos clínicos de TAGRISSO no reclutaron a pacientes con QTc basal de > 470 mseg. Debe realizarse un monitoreo periódico con ECG y electrolitos en pacientes con síndrome congénito de QTc prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías en los electrolitos, o en quienes estaban tomando medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo de QTc. Debe descontinuarse TAGRISSO de forma permanente en pacientes que desarrollan la prolongación del intervalo QTc con señales/síntomas de arritmia que pone en riesgo la vida.

#### Miocardiopatía

En los ensayos clínicos ocurrió miocardiopatía (definido como insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar o fracción de eyección reducida) en el 3% de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO; el 0,1% de los casos de miocardiopatía fueron fatales.<sup>ii</sup>

Una caída en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $\geq 10\%$  desde basal y a menos del 50% de FEVI ocurrió en el 3,2% de los 1233 pacientes que tenían análisis de FEVI basal y al menos un análisis de seguimiento.<sup>iii</sup> En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con TAGRISSO y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de FEVI superiores o iguales a 10 puntos porcentuales y una caída a menos del 50%.<sup>iv</sup>

Debe realizarse monitoreo cardíaco, incluyendo análisis de la FEVI en basal y durante el tratamiento, en pacientes con factores de riesgo cardíaco. Debe analizarse la FEVI en pacientes que desarrollan señales o síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento. En el caso de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, debe descontinuarse TAGRISSO de forma permanente.

#### Queratitis

La queratitis se reportó en el 0,7% de los 1479 pacientes tratados con TAGRISSO en ensayos clínicos. Refiera inmediatamente a un oftalmólogo a pacientes con señales y síntomas que sugieran la presencia de queratitis (como por ejemplo inflamación de los ojos, lagrimeo, fotosensibilidad, visión borrosa, dolor en los ojos y/o ojos rojos).

#### Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson

Se han reportado casos poscomercialización relacionados con síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y eritema multiforme mayor (EMM) en pacientes que recibían TAGRISSO. Debe suspenderse TAGRISSO en caso de sospecharse SJS o EMM y discontinuarse de forma permanente en caso de confirmarse.

#### Vasculitis cutánea

Se han reportado casos poscomercialización de vasculitis cutánea que incluyen vasculitis leucocitoclástica, vasculitis urticarial y vasculitis IgA en pacientes que reciben TAGRISSO. Debe suspenderse TAGRISSO en caso de sospecharse vasculitis cutánea, realizar evaluaciones para determinar compromiso sistémico, y considerarse la consulta a un dermatólogo. En caso de que no pueda identificarse otra etiología, debe discontinuarse TAGRISSO de forma permanente con base en su gravedad.

#### Anemia Aplásica

Se ha notificado anemia aplásica en pacientes tratados con TAGRISSO en ensayos clínicos (0,07 % de 1479) y posterior a la comercialización [consulte Posterior a la comercialización (6.2)]. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. Informar a los pacientes de los signos y síntomas de anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre nueva o persistente, hematomas, sangrado y palidez. Si se sospecha anemia aplásica, suspenda TAGRISSO y obtenga una consulta para examen de hematología. Si se confirma la anemia aplásica, suspenda permanentemente TAGRISSO [consulte Posología y Administración (2.4)].

Realice hemograma completo con diferencial antes de iniciar TAGRISSO, periódicamente durante todo el tratamiento, y con más frecuencia si está indicado.

#### Toxicidad embriofetal

Con base en datos provenientes de estudios con animales y su mecanismo de acción, TAGRISSO puede causar daño fetal cuando se administra en una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, osimertinib causó pérdida fetal post-implantación cuando se administró durante el desarrollo inicial a una exposición de dosis 1.5 veces la exposición a la dosis clínica recomendada. Cuando los machos fueron tratados antes del apareamiento con hembras no tratadas, hubo un aumento en la pérdida embrionaria preimplantación a exposición plasmáticas de aproximadamente 0.5 veces las observadas a la dosis recomendada de 80 mg una vez al día. Debe verificarse el estado del embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar TAGRISSO. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Advierta a las mujeres con capacidad reproductiva que deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TAGRISSO y durante 6 semanas después de la dosis final. Advierta a los hombres con parejas femeninas que tengan capacidad reproductiva para que usen métodos anticonceptivos eficaces durante 4 meses después de la dosis final

#### **Efectos indeseables:**

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Prolongación del intervalo QTc

Miocardopatía

Queratitis

Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson

Vasculitis cutánea [consulte Advertencias y precauciones  
Anemia aplásica [consulte Advertencias y precauciones  
Experiencia en ensayos clínicos

En virtud de que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a TAGRISSO en 1479 pacientes con NSCLC con mutación positiva de EGFR que recibieron TAGRISSO a la dosis recomendada de 80 mg una vez al día en tres ensayos aleatorizados y controlados [ADAURA (n=337), FLAURA (n=279), y AURA3 (n=279)], dos ensayos de un solo brazo [Extensión del AURA (n=201) y AURA2 (n=210)], y un estudio de hallazgo de dosis, AURA1 (n=173) [consulte Advertencias y Precauciones (5)].<sup>v</sup> Entre los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO, el 81% estuvo expuesto durante 6 meses o más tiempo y el 60% estuvo expuesto por un plazo mayor a un año. En esta población agrupada de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes en  $\geq 20\%$  de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO fueron diarrea (47%), sarpullido (45%), dolor musculoesquelético (36%), toxicidad ungueal (33%), piel seca (32%), estomatitis (26%), fatiga (21%) y tos (20%). Las anomalías más frecuentes en exámenes de laboratorio en el  $\geq 20\%$  de los 1479 pacientes que recibieron TAGRISSO fueron leucemia (65%), linfopenia (62%), trombocitopenia (53%), anemia (47%), y neutropenia (33%).

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO (80 mg diariamente) en 337 pacientes con NSCLC reseccable con mutación positiva de EGFR, y 558 pacientes con NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR en tres ensayos aleatorizados y controlados [ADAURA (n=337), FLAURA (n=279), and AURA3 (n=279)].<sup>vi</sup> Los pacientes con historia de enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad intersticial inducida por fármaco o neumonitis por radiación que requirió tratamiento con esteroides, arritmia grave o intervalo basal de QTc superior a 470 msec en electrocardiograma fueron excluidos del reclutamiento en estos estudios.

Tratamiento adyuvante del NSCLC con mutación positiva de EGFR

La seguridad de TAGRISSO se evaluó en el ADAURA, un ensayo aleatorizado, con doble cegamiento y controlado por placebo para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC positivo a delecciones del exón 19 o mutación del exón 21 L858R en EGFR que tuvieron una resección tumoral completa con o sin quimioterapia adyuvante previa.<sup>vii</sup> Para el momento del análisis de DFS, la mediana de duración de la exposición a TAGRISSO fue de 22.5 meses.<sup>viii</sup>

Se reportaron reacciones adversas graves en el 16% de los pacientes tratados con TAGRISSO. La reacción adversa grave más frecuente ( $\geq 1\%$ ) fue neumonía (1,5%). Las reacciones adversas que llevaron a reducciones de dosis ocurrieron en el 9% de los pacientes tratados con TAGRISSO. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a reducciones o interrupciones de dosis fueron diarrea (4,5%), estomatitis (3,9%), toxicidad ungueal (1,8%) y sarpullido (1,8%). Las reacciones adversas que llevaron a una discontinuación permanente ocurrieron en el 11% de los pacientes tratados con TAGRISSO. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a una discontinuación de TAGRISSO fueron la enfermedad pulmonar intersticial (2,7%) y el sarpullido (1,2%).

Las Tablas 2 y 3 resumen las reacciones adversas frecuentes y las anomalías en exámenes de laboratorio que ocurrieron en el ADAURA.

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibían TAGRISSO en el ADAURA<sup>†</sup>.

Reacción adversa	TAGRISSO (N=337)		PLACEBO (N=343)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior <sup>†</sup> (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o superior <sup>†</sup> (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea <sup>*</sup>	47	2.4	20	0.3
Estomatitis <sup>‡</sup>	32	1.8	7	0
Dolor abdominal <sup>**</sup>	12	0.3	7	0
Trastornos de la piel				
Sarpullido <sup>§</sup>	40	0.6	19	0
Toxicidad ungueal <sup>¶</sup>	37	0.9	3.8	0
Piel seca <sup>§§</sup>	29	0.3	7	0
Prurito <sup>#</sup>	19	0	9	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos <sup>b</sup>	19	0	19	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético <sup>††</sup>	18	0.3	25	0.3
Infección y trastornos de infestación				
Nasofaringitis	14	0	10	0
Infección del tracto respiratorio superior	13	0.6	10	0
Infección del tracto urinario <sup>¶¶</sup>	10	0.3	7	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga <sup>□</sup>	13	0.6	9	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos <sup>##</sup>	10	0	9	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Pérdida del apetito	13	0.6	3.8	0

□ NCI CTCAE v4.0.

† Todos los eventos fueron grado 3.

\* Incluye diarrea, colitis, enterocolitis, enteritis. † Incluye úlcera aftosa, queilitis, ulceración gingival, glositis, ulceración de la lengua, estomatitis y ulceración de la boca.

§ Incluye sarpullido, sarpullido generalizado, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculo-papular, sarpullido papular, sarpullido pustular, sarpullido prurítico, sarpullido vesicular, sarpullido folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bulosa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción por medicamento, eczema, eczema asteatótico, liquen plano erosión en la piel, pústula.

¶ Incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación de las uñas, trastorno en las uñas, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, rebordes en las uñas, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

§§ Incluye piel seca, fisuras en la piel, xerosis, eczema, xeroderma.

# Incluye prurito, prurito generalizado, prurito en los párpados.

‡ Incluye tos, tos productiva, síndrome de tos en las vías aéreas respiratorias superiores

†† Incluye artralgia, artritis, dolor en la espalda, dolor en los huesos, dolor musculoesquelético en el tórax, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor no cardíaco en el tórax, dolor en las extremidades, y dolor de columna.

¶¶ Incluye cistitis, infección del tracto urinario, e infección bacteriana del tracto urinario.

□ Incluye astenia, fatiga

## Incluye mareo, vértigo, y vértigo posicional

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en el ADAURA que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibían TAGRISSO fueron Alopecia (6%), Epistaxis (6%), enfermedad pulmonar intersticial (3%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (1,8%), queratitis (0,6%), Prolongación del intervalo QTc (0,6%) y eritema multiforme (0,3%). La prolongación del intervalo QTc representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación de QTcF >500mseg.

Tabla 3. Anomalías en exámenes de laboratorio que se agravan desde basal en ≥20% de los pacientes en el ADAURA<sup>ix</sup>

Anomalía en exámenes de laboratorio* †	TAGRISSO (N=337)		PLACEBO (N=343)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)
Hematología				

Anomalía en exámenes de laboratorio <sup>*, †</sup>	TAGRISSO (N=337)		PLACEBO (N=343)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)
Leucopenia	54	0	25	0
Trombocitopenia	47	0	7	0.3
Linfopenia	44	3.4	14	0.9
Anemia	30	0	12	0.3
Neutropenia	26	0.6	10	0.3
Química				
Hiperglucemia	25	2.3	30	0.9
Hipermagnesemia	24	1.3	14	1.5
Hiponatremia	20	1.8	16	1.5

\*NCI CTCAE v4.0

†Con base en el número de pacientes con datos de laboratorio de seguimiento disponibles

Las anomalías en exámenes de laboratorio en el ADAURA que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibían TAGRISSO fue el aumento en la creatinina sanguínea (10%).

Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutación positiva del EGFR sin tratamiento previo

La seguridad de TAGRISSO se evaluó en el FLAURA, un ensayo multicéntrico internacional con doble cegamiento, aleatorizado (1:1) y con control activo realizado en 556 pacientes con NSCLC irresecable o metastásico y positivos a delección del exón 19 o mutación del exón 21 L858R en el EGFR que no habían recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada. La mediana de duración de exposición a TAGRISSO fue de 16.2 meses.

Se reportaron reacciones adversas graves en el 4% de los pacientes tratados con TAGRISSO; las reacciones adversas graves más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) fueron neumonía (2,9%), EPI/neumonitis (2,1%) y embolia pulmonar (1,8%). Ocurrieron reducciones de dosis en el 2,9% de los pacientes tratados con TAGRISSO. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a reducciones o interrupciones de dosis fueron la prolongación del intervalo QT analizada por ECG (4,3%), diarrea (2,5%), y linfopenia (1,1%). Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a discontinuación permanente en el 13% de los pacientes tratados con TAGRISSO. La reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación de TAGRISSO fue EPI/neumonitis (3,9%).

Las Tablas 4 y 5 resumen las reacciones adversas frecuentes y anomalías en exámenes de laboratorio que ocurrieron en el FLAURA.

Tabla 4. Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibían TAGRISSO en el FLAURA\*

Reacción adversa	TAGRISSO (N=279)		Comparador de TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o superior (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o superior (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>†</sup>	58	2.2	57	2.5
Estomatitis <sup>‡</sup>	32	0.7	22	1.1
Náuseas	14	0	19	0
Estreñimiento	15	0	13	0
Vómitos	11	0	11	1.4
<b>Trastornos en la piel</b>				
Sarpullido <sup>‡</sup>	58	1.1	78	6.9
Piel seca <sup>§</sup>	36	0.4	36	1.1
Toxicidad ungueal <sup>¶</sup>	35	0.4	33	0.7
Prurito <sup>#</sup>	17	0.4	17	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga <sup>b</sup>	21	1.4	15	1.4
Pirexia	10	0	4	0.4
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Pérdida del apetito	20	2.5	19	1.8
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Tos	17	0	15	0.4
Disnea	13	0.4	7	1.4
<b>Trastornos neurológicos</b>				
Cefalea	12	0.4	7	0
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Intervalo QT prolongado <sup>□</sup>	10	2.2	4	0.7

Reacción adversa	TAGRISSO (N=279)		Comparador de TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o superior (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o superior (%)
Infección y trastornos de infestación				
Infección en el tracto respiratorio superior	10	0	7	0

\*NCI CTCAE v4.0

†Se reportó un evento grado 5 (fatal) (diarrea) para el comparador de TKI de EGFR.

‡Incluye estomatitis y ulceración en la boca.

‡Incluye sarpullido, sarpullido generalizado, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculo-papular, sarpullido papular, sarpullido pustular, sarpullido prurítico, sarpullido vesicular, sarpullido folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción por medicamento, erosión en la piel, pústula.

§Incluye piel seca, fisuras en la piel, xerosis, eczema, xeroderma.

¶Incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación de las uñas, trastorno en las uñas, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección ungueal, rebordes en las uñas, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

# Incluye prurito, prurito generalizado, prurito en los párpados.

‡ Incluye fatiga, astenia.

β Incluye intervalo QT prolongado, reportado como reacción adversa.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en el FLAURA que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibían TAGRISSO fueron alopecia (7%), epistaxis (6%), enfermedad pulmonar intersticial (3,9%), urticaria (2,2%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (1,4%), prolongación del intervalo QTc (1,1%) y queratitis (0,4%). La prolongación del intervalo QTc representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500mseg.

Tabla 5. Anomalías en exámenes de laboratorio que se deterioraron desde basal en ≥20% de los pacientes en el FLAURA

Anomalía en exámenes de laboratorio <sup>*, †</sup>	TAGRISSO (N=279)		Comparador con TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	63	6	36	4.2
Anemia	59	0.7	47	0.4
Trombocitopenia	51	0.7	12	0.4
Neutropenia	41	3	10	0
<b>Química</b>				
Hiperglucemia <sup>‡</sup>	37	0	31	0.5
Hipermagnesemia	30	0.7	11	0.4
Hiponatremia	26	1.1	27	1.5
Aumento de AST	22	1.1	43	4.1
Aumento de ALT	21	0.7	52	8
Hipocalcemia	16	0.4	22	1.1
Hiperbilirubinemia	14	0	29	1.1

<sup>\*</sup>NCI CTCAE v4.0

<sup>†</sup>Cada incidencia de prueba, salvo por lo que respecta a la hiperglucemia, se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto medición basal disponible como al menos una medición disponible de laboratorio durante el estudio (rango de TAGRISSO: 267 - 273 y rango del comparador de TKI de EGFR: 256 - 268)

<sup>‡</sup>La hiperglucemia se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto medición basal disponible como al menos una medición disponible de laboratorio durante el estudio: TAGRISSO (179) y comparador de EGFR (191)

Las anomalías en exámenes de laboratorio clínicamente relevantes en el FLAURA que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibían TAGRISSO consistieron en un aumento en la creatinina en la sangre (9%).

Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutación positiva de EGFR T790M y con tratamiento previo

La seguridad de TAGRISSO se evaluó en el AURA3, un ensayo multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado (2:1) y controlado realizado en 419 pacientes con NSCLC irreseccable o metastásico con mutación positiva de EGFR T790M que tuvieron enfermedad progresiva luego de tratamiento en primera línea con TKI de EGFR. Un total de 279 pacientes recibieron TAGRISSO 80 mg oralmente una vez al día hasta intolerancia a la terapia,

progresión de la enfermedad, o determinación del investigador de que el paciente ya no se estaba beneficiando del tratamiento. Un total de 136 pacientes recibieron pemetrexed más carboplatino o cisplatino cada tres semanas hasta por 6 ciclos; los pacientes sin progresión de la enfermedad luego de 4 ciclos de quimioterapia podían continuar el mantenimiento con pemetrexed hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o determinación del investigador de que el paciente ya no se estaba beneficiando del tratamiento. Se evaluó la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) al momento de la exploración y cada 12 semanas. La mediana de duración del tratamiento fue de 8.1 meses para pacientes tratados con TAGRISSO y de 4.2 meses para pacientes tratados con quimioterapia. Las características de la población del ensayo fueron: mediana de edad de 62 años, edad menor a 65 (58%), mujeres (64%), Asiáticos (65%), personas que nunca habían fumado (68%), y ECOG PS igual a 0 o 1 (100%).

Se reportaron reacciones adversas graves en el 18% de los pacientes tratados con TAGRISSO y en el 26% en el grupo con quimioterapia. No se reportó ninguna reacción adversa grave en el 2% o más de los pacientes tratados con TAGRISSO. Un paciente (0,4%) tratado con TAGRISSO experimentó una reacción adversa fatal (EPI/neumonitis).

Ocurrieron reducciones de dosis en el 2,9% de los pacientes tratados con TAGRISSO. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a reducciones o interrupciones de dosis fueron la prolongación del intervalo QT según lo analizado por ECG (1,8%), neutropenia (1,1%) y diarrea (1,1%). Las reacciones adversas que condujeron a una discontinuación permanente de TAGRISSO ocurrieron en el 7% de los pacientes tratados con TAGRISSO. La reacción adversa más frecuente que condujo a una discontinuación con TAGRISSO fue la EPI/neumonitis (3%).

Las Tablas 6 y 7 resumen las reacciones adversas frecuentes y anomalías en exámenes de laboratorio que ocurrieron en pacientes tratados con TAGRISSO en el AURA3.

Tabla 6. Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibían TAGRISSO en el AURA3\*

Reacción adversa	TAGRISSO (N=279)		Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N=136)	
	Todos los Grados <sup>†</sup> (%)	Grado 3/4 <sup>†</sup> (%)	Todos los Grados <sup>†</sup> (%)	Grado 3/4 <sup>†</sup> (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Náuseas	16	0.7	49	3.7
Estomatitis <sup>‡</sup>	19	0	15	1.5
Estreñimiento	14	0	35	0
Vómitos	11	0.4	20	2.2

Reacción adversa	TAGRISSO (N=279)		Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N=136)	
	Todos los Grados <sup>†</sup> (%)	Grado 3/4 <sup>†</sup> (%)	Todos los Grados <sup>†</sup> (%)	Grado 3/4 <sup>†</sup> (%)
Trastornos en la piel				
Sarpullido <sup>‡</sup>	34	0.7	5.9	0
Piel seca <sup>§</sup>	23	0	4.4	0
Toxicidad en las uñas <sup>¶</sup>	22	0	1.5	0
Prurito <sup>#</sup>	13	0	5	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración				
Fatiga <sup>‡</sup>	22	1.8	40	5.1
Trastornos en el metabolismo y en la nutrición				
Pérdida del apetito	18	1.1	36	2.9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	17	0	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	10	0.4	9	0.7

\*NCI CTCAE v4.0.

<sup>†</sup>No se reportaron eventos grado 4.

<sup>‡</sup>Incluye estomatitis y ulceración de la boca

Incluye sarpullido, sarpullido generalizado, sarpullido eritematoso, sarpullido macular, sarpullido maculo-papular, sarpullido papular, sarpullido pustular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme, pústula.

<sup>§</sup> Incluye piel seca, eczema, fisuras en la piel, xerosis.

<sup>¶</sup>Incluye trastornos en las uñas, trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, blandura del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastornos en las uñas, distrofia ungueal, infección ungueal, rebordes en las uñas, onicoclasia, onicosis, onicomadesis, paroniquia

<sup>#</sup>Incluye prurito, prurito generalizado, prurito en los párpados.

<sup>‡</sup>Incluye fatiga, astenia.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en el AURA3 que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibían TAGRISSO fueron epistaxis (5%), enfermedad pulmonar intersticial (3,9%), alopecia (3,6%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (1,8%), prolongación del intervalo QTc (1,4%), queratitis (1,1%) y eritema multiforme (0,7%). La prolongación del intervalo QTc representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF >500mseg.

Tabla 7. Anomalías en exámenes de laboratorio que se deterioraron desde basal en ≥20% de los pacientes en el AURA3

Anomalía en exámenes de laboratorio* †	TAGRISSO (N=279)		Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N=131)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o Grado 4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	43	0	79	3.1
Linfopenia	63	8	61	10
Trombocitopenia	46	0.7	48	7
Neutropenia	27	2.2	49	12
<b>Química</b>				
Hipermagnesemia†	27	1.8	9	1.5
Hiponatremia†	26	2.2	36	1.5
Hiperglucemia‡	20	0	NA	NA
Hipocalcemia†	9	1.4	18	1.5

NA=no aplicable

\*NCI CTCAE v4.0

† Cada incidencia de prueba, salvo por lo que respecta a la hiperglucemia, se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto medición basal disponible como al menos una medición disponible de laboratorio durante el estudio (TAGRISSO 279, comparador 131 con quimioterapia)

‡ La hiperglucemia se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto medición basal disponible como al menos una medición disponible de laboratorio durante el estudio (TAGRISSO 270, quimioterapia 5; glucosa en ayunas no fue un requerimiento del protocolo para pacientes en el brazo con quimioterapia)

Las anomalías en laboratorio clínicamente relevantes en el AURA3 que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibieron TAGRISSO consistieron en el aumento de la creatinina en la sangre 7%.

#### **Posología y modo de administración:**

Pacientes selectos con tumores resecables para el tratamiento adyuvante de NSCLC con TAGRISSO con base en la presencia de las deleciones del exón 19 o mutaciones del exón 21 L858R en EGFR en especímenes tumorales<sup>x</sup>

Pacientes selectos para el tratamiento en primera línea del NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR con TAGRISSO con base en la presencia de deleciones del exón 19 o mutaciones del exón 21 L858R en EGFR en especímenes de tumor o plasma. En caso de no detectarse estas mutaciones en un espécimen de plasma, debe realizarse prueba sobre tejido tumoral en caso de ser posible.

Pacientes selectos para el tratamiento de NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR T790M con TAGRISSO luego de progresión durante o después de la terapia con TKI de EGFR con base en la presencia de una mutación de EGFR T790M en especímenes de tumor o plasma. Se recomienda la prueba sobre la presencia de la mutación T790M en especímenes de plasma únicamente en pacientes para quienes no pudo obtenerse una biopsia de tumor. En caso de que esta mutación no sea detectada en un espécimen de plasma, debe reevaluarse la viabilidad de biopsia por prueba de tejido tumoral.

#### **2.2 Régimen de dosificación recomendado**

La dosificación recomendada de TAGRISSO es una tableta de 80 mg una vez al día. TAGRISSO puede tomarse con o sin alimentos.

En caso de omitirse una dosis de TAGRISSO, no compense la dosis omitida y tome la siguiente dosis según lo programado.

Trata a pacientes en el entorno adyuvante hasta recurrencia de enfermedad o toxicidad inaceptable, o hasta por 3 años.<sup>xi</sup>

Trata a pacientes con cáncer de pulmón metastásico hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### **2.3 Administración en pacientes que presentan dificultades para tragar sólidos**

Disperse la tableta en 60 mL (2 onzas) de agua no carbonatada únicamente. Revuelva hasta que la tableta se disperse en pedazos pequeños (la tableta no se disolverá completamente) y trague de inmediato. No debe triturarse, calentarse o usar ultrasonido durante la preparación. Enjuague el envase con 120 mL a 240 mL (4 a 8 onzas) de agua y tome de inmediato.

En caso de que se requiera la administración vía sonda nasogástrica, disperse la tableta como se indicó anteriormente en 15 mL de agua no carbonatada, y luego use 15 mL adicionales de agua para transferir cualquier residuo a la jeringa. Los 30 mL de líquido resultantes deben administrarse de acuerdo con las instrucciones de la sonda nasogástrica mediante enjuagues apropiados con agua (aproximadamente 30 mL).

Modificaciones de la dosificación

Reacciones adversas

Tabla 1. Modificaciones recomendadas a la dosificación para TAGRISSO

Órgano blanco	Reacción adversa*	Modificación de la dosificación
Pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO de forma permanente.
Cardíaco	Intervalo QTc <sup>†</sup> superior a 500 mseg. en al menos 2 ECG separados <sup>‡</sup>	Suspender TAGRISSO hasta que el intervalo QTc sea menor a 481 mseg. o hasta recuperación a basal en caso de que el QTc basal sea superior o igual a 481 mseg., y luego reanudar a una dosis de 40 mg.
	Prolongación del intervalo QTc con señales/síntomas de arritmia que pone en riesgo la vida	Descontinuar TAGRISSO de forma permanente.
	Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática	Descontinuar TAGRISSO de forma permanente.
Cutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Eritema Multiforme Mayor (EMM)	Suspender TAGRISSO en caso de sospecharse y descontinuar de forma permanente en caso de confirmarse.
Sangre y hueso médula	Anemia Aplásica	Suspender TAGRISSO si se sospecha de la anemia aplásica y suspender permanentemente si es confirmado
Otros	Reacción adversa con gravedad igual o superior a Grado 3	Suspender TAGRISSO hasta por 3 semanas.
	En caso de mejorar a Grado 0-2 dentro de 3 semanas	Reanudar a 80 mg o 40 mg diariamente.
	En caso de no haber mejora dentro de 3 semanas	Descontinuar TAGRISSO de forma permanente.

\*Reacciones adversas calificadas en función de la versión 4.0 de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE v4.0).

<sup>†</sup>QTc = Intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca

<sup>‡</sup>ECGs = Electrocardiograma

Interacciones farmacológicas

Fuertes inductores de CYP3A4

En caso de que el uso concurrente no pueda evitarse, aumente la dosificación de TAGRISSO hasta 160 mg diarios al momento de coadministrarse con un fuerte inductor de CYP3A. Reanude TAGRISSO a una dosis de 80 mg 3 semanas después de descontinuar el fuerte inductor de CYP3A4

## **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Efecto de otros fármacos sobre osimertinib

Fuertes inductores de CYP3A

La coadministración de TAGRISSO con un fuerte inductor de CYP3A4 redujo la exposición de osimertinib comparado con la administración de TAGRISSO solamente. La reducción en la exposición de osimertinib pudiera conducir a una menor eficacia.

Debe evitarse la coadministración de TAGRISSO con fuertes inductores de CYP3A. Debe aumentarse la dosificación de TAGRISSO cuando se coadministre con un fuerte inductor de CYP3A4 en caso de que su uso concurrente no pueda evitarse. No se requieren ajustes de dosis cuando se usa TAGRISSO con inductores moderados y/o débiles de CYP3A.

Efecto de Osimertinib sobre otros fármacos

La coadministración de TAGRISSO con una proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) o sustrato de P-glicoproteína (P-gp) aumentó la exposición del sustrato comparado con su administración de forma individual. El aumento en la exposición de la BCRP o del sustrato de P-gp pudiera elevar el riesgo de toxicidad relacionada con la exposición.

Deben monitorearse las reacciones adversas del BCRP o del sustrato P-gp, salvo que se indique algo distinto en su etiqueta aprobada, al coadministrarse con TAGRISSO.

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Se desconoce el efecto de co-administrar medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QTc con TAGRISSO. Cuando fuere posible, debe evitarse la administración concomitante de fármacos que se conoce prolongan el intervalo QTc con riesgo conocido de Torsades de pointes. En caso de que no sea posible evitar la administración concomitante de dichos fármacos, debe realizarse un monitoreo periódico de ECG.

## **Uso en embarazo y lactancia:**

Embarazo

Resumen de riesgos

Con base en datos provenientes de estudios en animales y su mecanismo de acción, TAGRISSO puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. No existen datos disponibles sobre el uso de TAGRISSO en mujeres embarazadas. La administración de osimertinib en ratas gestantes estuvo asociada con embriofetalidad y un menor crecimiento fetal en exposiciones plasmáticas 1.5 veces la exposición a la dosis clínica recomendada. Aseores a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

En la población general en los EE. UU., el riesgo estimado de base de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es entre el 2% y el 4% y entre el 15% y el 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Cuando se administró en ratas gestantes antes de la implantación embrionaria hasta el final de la organogénesis (días de gestación 2-20) a una dosis de 20 mg/kg/día, lo que produjo exposiciones plasmáticas de aproximadamente 1.5 veces la exposición clínica, osimertinib

causó pérdida post-implantación y muerte embrionaria prematura. Cuando se administró en ratas gestantes desde la implantación hasta el cierre del paladar duro (días de gestación 6 al 16) en dosis de 1 mg/kg/día y superiores (0.1 veces el ABC observado con la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día), se observó un aumento equívoco en la tasa de malformaciones fetales y variaciones en las camadas tratadas con respecto a las de los controles concurrentes. Cuando se administró en hembras gestantes con dosis de 30 mg/kg/día durante la organogénesis hasta el Día 6 de lactación, osimertinib causó un aumento en la pérdida total de la camada y en muerte postnatal. A una dosis de 20 mg/kg/día, la administración de osimertinib durante el mismo período resultó en un aumento en la muerte postnatal así como en una ligera reducción en la media del peso de las crías al nacer que aumentó en magnitud entre los días de lactación 4 y 6.

#### Lactancia

#### Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de osimertinib o de sus metabolitos activos en la leche humana, los efectos de osimertinib sobre el niño lactante o sobre la producción de leche. La administración en ratas durante la gestación y la lactación temprana estuvo asociada con efectos adversos, incluyendo reducción en las tasas de crecimiento y en la muerte neonatal. En virtud del potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes derivadas de osimertinib, debe recomendarse a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con TAGRISSO y durante 2 semanas luego de la dosis final.

#### Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Con base en datos provenientes de animales, TAGRISSO puede ocasionar malformaciones, letalidad embrionaria, y muerte posnatal en dosis que llevan a exposiciones iguales o menores a 1.5 veces la exposición humana a la dosis clínica de 80 mg diarios

#### Prueba de embarazo

Verifique el estado del embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar con TAGRISSO.

#### Contracepción

##### Mujeres

Debe advertirse a mujeres con capacidad reproductiva para que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TAGRISSO y durante 6 semanas luego de la dosis final

Hombres  
Debe advertirse a pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva para que usen métodos anticonceptivos eficaces durante y por 4 meses después de la dosis final de TAGRISSO

##### Infertilidad

Con base en estudios animales, TAGRISSO pudiera afectar la fertilidad en hombres y mujeres con capacidad reproductiva. Los efectos sobre la fertilidad femenina mostraron una tendencia hacia la reversibilidad. Se desconoce si los efectos sobre la fertilidad masculina son reversibles

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

**Sobredosis:**

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Osimertinib demostró ausencia de potencia carcinogénica cuando se administró oralmente en ratones transgénicos rasH2 durante 26 semanas.<sup>xii</sup> Osimertinib no causó daño genético en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Con base en estudios en animales, la fertilidad en machos pudiera afectarse por el tratamiento con TAGRISSO. Hubo presencia de cambios degenerativos en los testículos en ratas y perros expuestos a osimertinib durante 1 mes o más con evidencia de reversibilidad en la rata. Luego de la administración de osimertinib en ratas durante aproximadamente 10 semanas a una dosis de 40 mg/kg, a una exposición de 0.5 veces el ABC observada en la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día, hubo una reducción en la fertilidad masculina, demostrada por el aumento en la pérdida pre-implantación en hembras no tratadas apareadas con machos tratados.

Con base en estudios en animales, la fertilidad en hembras pudiera afectarse por el tratamiento con TAGRISSO. En estudios de toxicidad con dosis repetidas, se observó evidencia histológica de anestro, degeneración del cuerpo lúteo en los ovarios y adelgazamiento del epitelio en el útero y la vagina en ratas expuestas a osimertinib durante 1 mes o más con exposiciones de 0.3 veces el ABC observada con la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día. Los hallazgos en los ovarios observados luego de 1 mes de dosificación demostró evidencia de reversibilidad. En un estudio de fertilidad en hembras en ratas, la administración de osimertinib desde 2 semanas previas al apareamiento hasta el Día 8 de gestación a una dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces la  $C_{max}$  a la dosis recomendada de 80 mg una vez al día) no tuvo efectos sobre el ciclo reproductivo o sobre el número de hembras que se embarazaban, pero provocó muertes embrionarias tempranas. Hubo evidencia de reversibilidad de estos hallazgos cuando las hembras se aparearon 1 mes después de la discontinuación del tratamiento.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XE35.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; Agentes antineoplásicos; Otros agentes antineoplásicos; Inhibidores directos de la proteinquinasa.

Mecanismo de acción

Osimertinib es un inhibidor de quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se une irreversiblemente a ciertas formas mutantes de EGFR (T790M, L858R y deleciones del exón 19) en concentraciones aproximadamente 9 veces más bajas que el tipo salvaje. Se han identificado en el plasma dos metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104 que circulan a aproximadamente 10% del original) con perfiles inhibitorios similares a osimertinib, luego de la administración oral de osimertinib. AZ7550 demostró una potencia similar a osimertinib, mientras que AZ5104 mostró potencia superior frente a EGFR con deleción del exón 19 y T790M mutantes (aproximadamente 8 veces) y del tipo salvaje (aproximadamente 15 veces). *In vitro*, osimertinib también inhibió la actividad de HER2, HER3, HER4, ACK1 y BLK en concentraciones clínicamente relevantes.

En células cultivadas y modelos de implantación de tumor en animales, osimertinib exhibió actividad antitumoral frente a líneas de NSCLC que albergaban mutaciones de EGFR (T790M/L858R, L858R, T790M/deleción del exón 19 y deleción del exón 19) y en menor medida, amplificaciones del EGFR del tipo salvaje. Osimertinib se distribuyó hacia el cerebro en múltiples especies de animales (monos, ratas y ratones) con una relación ABC cerebroplasma de aproximadamente 2 luego de la dosificación oral. Estos datos son consistentes

con observaciones de regresión tumoral y aumento de la supervivencia en animales tratados con osimertinib vs. control en un modelo preclínico de xenoinjertos en ratones con metástasis intracraneal y mutaciones del EGFR (PC9; delección del exón 19).

#### Efectos farmacodinámicos

Con base en un análisis de relaciones de respuesta a exposición-dosis sobre un rango de dosis de 20 mg (0.25 veces la dosis recomendada) a 240 mg (3 veces la dosis recomendada), no se identificó relación evidente entre la exposición a osimertinib y la tasa global de respuesta, duración de respuesta y supervivencia libre de progresión; no obstante, hubo datos limitados disponibles en la dosis de 20 mg. Sobre el mismo rango de dosis, el aumento en la exposición condujo a un aumento en la probabilidad de reacciones adversas, específicamente sarpullido, diarrea y EPI.

#### Electrofisiología cardíaca

Se analizó el potencial de prolongación del intervalo QTc de osimertinib en 210 pacientes que recibieron TAGRISSO 80 mg diariamente en el AURA2. Un análisis centralizado de tendencia de los datos de QTcF en estado estable demostró que el cambio medio máximo desde basal fue 16.2 mseg. (límite superior del intervalo de confianza bilateral al 90% (CI) 17.6 mseg). Un análisis de farmacocinética/farmacodinámica en el AURA2 sugirió una prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración de 14 mseg. (límite superior de CI bilateral al 90%: 16 mseg) a una dosis de TAGRISSO de 80 mg.

#### Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico en etapa inicial con mutación positiva de EGFR (NSCLC)

La eficacia de TAGRISSO se demostró en un ensayo aleatorizado, con doble cegamiento, controlado por placebo (ADAURA [NCT02511106]) para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC con delecciones del exón 19 o mutación positiva del exón 21 L858R en el EGFR que tenían resección tumoral completa, con o sin quimioterapia adyuvante previa. Los pacientes elegibles con tumores resecables (etapa IB – IIIA de acuerdo con la 7ma edición de la American Joint Commission on Cancer [AJCC]) debían tener predominantemente histología no escamosa y delecciones del exon 19 o mutaciones del exón 21 L858R en el EGFR identificadas a partir de un tejido de tumor en un laboratorio central mediante la prueba de mutación de EGFR cobas® realizada de forma prospectiva. Los pacientes con enfermedad cardíaca no controlada clínicamente significativa, historia previa de EPI/neumonitis, o que recibieron tratamiento con cualquier inhibidor de quinasa de EGFR no fueron elegibles para el estudio.

Los pacientes fueron asignado aleatoriamente (1:1) para recibir TAGRISSO 80 mg oralmente una vez al día o placebo luego de la recuperación de la cirugía y quimioterapia adyuvante estándar, en aquellos casos en que se administraba. Los pacientes que no recibían quimioterapia adyuvante fueron asignados aleatoriamente dentro de 10 semanas y los pacientes que recibían quimioterapia adyuvante dentro de 26 semanas luego de la cirugía. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación (delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R), etnicidad (asiáticos o no asiáticos) y estadificación basada en pTNM (IB o II o IIIA) de acuerdo con la 7ma edición de AJCC. El tratamiento se administró por 3 años o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La medición del desenlace mayor de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE, definida como una reducción en el riesgo de recurrencia de enfermedad o muerte) en pacientes con NSCLC etapa II-IIIa determinada por evaluación del investigador.. Las

mediciones adicionales de los desenlaces de eficacia incluyeron la tasa de SLE en la población global (pacientes con NSCLC etapa IB – IIIA), y supervivencia global (SG) en pacientes con NSCLC etapa II – IIIA y en la población global.

Un total de 682 pacientes fueron asignados aleatoriamente a TAGRISSO (n=339) o a placebo (n=343). La mediana de edad fue 63 años (rango de 30-86 años); el 70% eran mujeres; 64% eran asiáticos y el 72% nunca habían fumado. El estado funcional basal según la OMS fue de 0 (64%) o 1 (36%); el 31% tenía etapa IB, el 35% tenía II, y el 34% tenía IIIA. Con respecto al estado de mutación de EGFR, el 55% eran deleciones del exón 19 y el 45% eran mutaciones del exón 21 L858R. La mayoría (60%) de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante antes de la aleatorización (27% IB; 70% II; 79% IIIA).<sup>xiii</sup>

El ADAURA demostró una diferencia estadísticamente significativa y clínicamente importante en la SLE para pacientes tratados con TAGRISSO comparado con los pacientes tratados con placebo. Los datos de supervivencia global (SG) no eran maduros para el momento del análisis de SLE con un 27% de las 94 muertes requeridas para el análisis final de SG en pacientes con enfermedad en etapa II-III A. Los resultados de eficacia provenientes del ADAURA se resumen en la Tabla 8 y en la Figura 1, respectivamente.

Tabla 8. Los resultados de eficacia en el ADAURA según evaluación del investigador

Parámetro de eficacia	POBLACION EN ETAPA II- IIIA		POBLACIÓN EN ETAPA IB-III A	
	TAGRISSO (N=233)	PLACEBO (N=237)	TAGRISSO (N=339)	PLACEBO (N=343)
Eventos de SLE (%)	26(11)	130(55)	37(11)	159(46)
Enfermedad recurrente (%)	26(11)	129(54)	37(11)	157(46)
Muertes (%)	0	1(0.4)	0	2(0.6)
Mediana de SLE, meses (95% IC)	NR(38.8, NE)	19.6(16.6, 24.5)	NR (NE NE)	27.5 (22.0, 35.0)
Razón de riesgo (95% CI) ‡,§	0.17 (0.12, 0.23)		0.20 (0.15,0.27)	
Valor p ‡,	<0.0001		<0.0001	

Resultados de SLE basados en evaluación de investigador

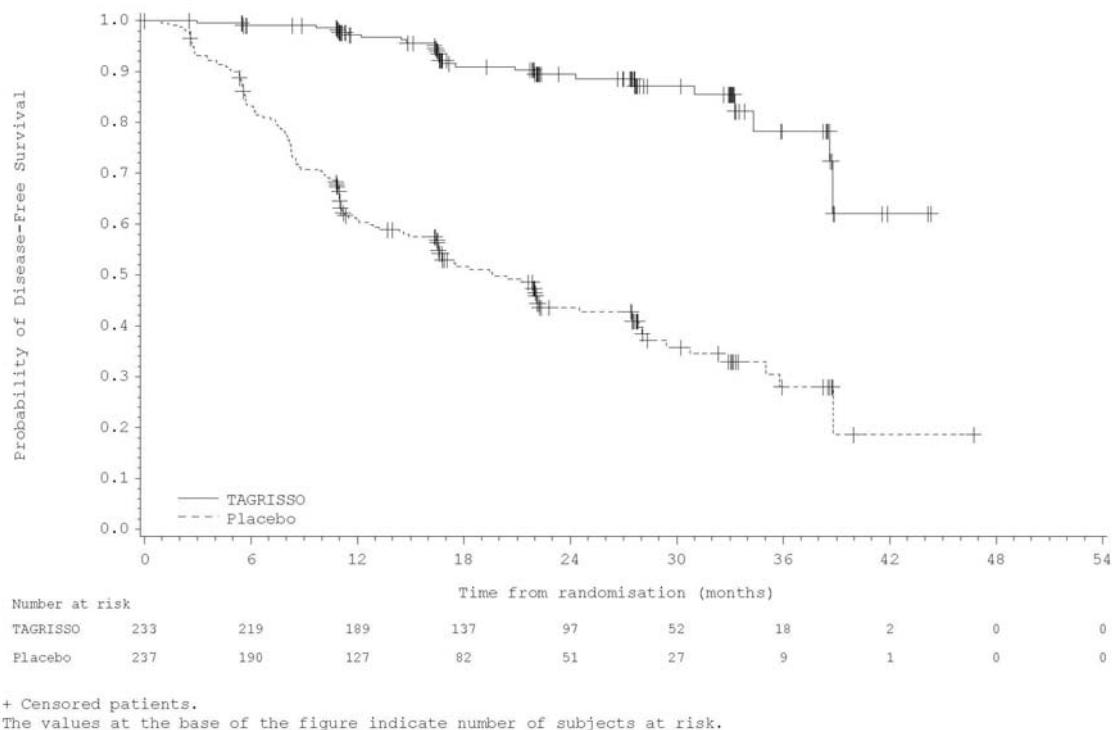
CI=intervalo de confianza; NE=No estimable; NR = No alcanzado

‡Estratificado por etnicidad (asiáticos vs. no asiáticos), estado de mutación (Ex19del vs. L858R), y estadificación pTNM

§Estimador de máximo

||Prueba estratificada de rango logarítmico

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad (población global) por evaluación del investigador en el ADAURA



En un análisis exploratorio del sitio(s) de recaída, la proporción de pacientes con afectación del SNC al momento de recurrencia de la enfermedad fue de 5 pacientes (1,5%) en el brazo con TAGRISSO y de 34 pacientes (10%) en el brazo con placebo.

#### NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR sin tratamiento previo

La eficacia de TAGRISSO se demostró en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, con doble cegamiento y control activo (FLAURA [NCT02296125]) en pacientes con NSCLC metastásico con delección del exón 19 o mutación positiva del exón 21 L858R en el EGFR, que no habían recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. Se requirió que los pacientes tuvieran enfermedad medible según RECIST v1.1, un estado funcional según la OMS de 0-1, y delecciones del exón 19 o mutaciones del exón 21 L858R en el EGFR en tumor identificado de forma prospectiva mediante la prueba de mutación de EGFR cobas® en un laboratorio central o por un ensayo de investigación en un laboratorio certificado o acreditado por la CLIA. Los pacientes con metástasis en el SNC que no requerían esteroides y con estado neurológico estable durante al menos dos semanas luego de la culminación de cirugía definitiva o radioterapia fueron elegibles. Los pacientes fueron analizados a discreción del investigador para detectar metástasis del SNC en caso de tener una historia o sospecha de metástasis del SNC al ingresar al estudio.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir TAGRISSO 80 mg oralmente una vez al día o para recibir gefitinib 250 mg oralmente una vez al día o erlotinib 150 mg oralmente una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La aleatorización fue estratificada en función del tipo de mutación de EGFR (deleciones del exón 19 o mutación del exón 21 L858R) y etnicidad (asiáticos o no asiáticos). A los pacientes asignados aleatoriamente al brazo de control se les ofreció TAGRISSO al momento de la progresión de la enfermedad en caso de que las muestras de tumor dieran positivo para mutación de EGFR T790M. La medición del desenlace mayor de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), analizada por investigador. Las mediciones adicionales del desenlace de eficacia incluyeron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta global (TRG).

Un total de 556 pacientes fueron asignados aleatoriamente a TAGRISSO (n=279) o a control (gefitinib n=183; erlotinib n=94). La mediana de edad fue 64 años (rango de 26-93 años); 54% tenían <65 años de edad; 63% eran mujeres; 62% eran asiáticos y el 64% nunca habían fumado. El estado funcional basal según la OMS fue de 0 (41%) o 1 (59%); el 5% tenía Etapa IIIb y el 95% tenía Etapa IV; y el 7% recibió quimioterapia citotóxica sistémica previa como terapia neoadyuvante o adyuvante. Con respecto a la prueba tumoral de EGFR, el 63% tenían deleciones del exón 19 y el 37% tenían exón 21 L858R; 5 pacientes (<1%) también tenían una mutación concomitante de novo T790M. El estado de mutación de EGFR se confirmó centralmente usando la prueba de mutación de EGFR cobas en el 90% de los pacientes. Para el momento del corte final de datos, de los asignados aleatoriamente a TAGRISSO y al brazo de erlotinib o gefitinib a preferencia del investigador, 133 (48%) y 180 (65.0%) pacientes habían recibido al menos un tratamiento subsiguiente, respectivamente. De los 180 pacientes asignados aleatoriamente a erlotinib o gefitinib que recibieron tratamiento subsiguiente, 85 (47%) pacientes recibieron TAGRISSO como primera terapia subsiguiente.

FLAURA demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para pacientes asignados aleatoriamente a TAGRISSO comparados con erlotinib o gefitinib (consulte la Tabla 9 y la Figura 2). El análisis final de la supervivencia global demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global en pacientes asignados aleatoriamente a TAGRISSO comparado con erlotinib o gefitinib. (consulte la Tabla 9 y la Figura 3).

Tabla 9. Resultados de eficacia en el FLAURA de acuerdo con evaluación del investigador

Parámetro de eficacia	TAGRISSO (N=279)	TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) (N=277)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Eventos de SLP (%)	136 (49)	206 (74)
Enfermedad progresiva (%)	125 (45)	192 (69)
Muerte* (%)	11 (4)	14 (5)
Mediana de SLP en meses (95% CI)	18.9 (15.2, 21.4)	10.2 (9.6, 11.1)
Razón de riesgo (95% CI) †, ‡	0.46 (0.37, 0.57)	
Valor P†, §	< 0.0001	

Parámetro de eficacia	TAGRISO (N=279)	TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) (N=277)
Supervivencia global (SG)		
Número de muertes (%)	155 (56)	166 (60)
Mediana de SG en meses (95% CI)	38.6 (34.5, 41.8)	31.8 (26.6, 36.0)
Razón de riesgo (95% CI) †, ‡	0.80 (0.64, 1.00)	
Valor P†, §	0.0462	
Tasa de respuesta global (TRG) ¶		
TRG, % (95% CI) †	77 (71, 82)	69 (63, 74)
Respuesta completa, %	2	1
Respuesta parcial, %	75	68
Duración de respuesta (DdR) ¶		
Mediana en meses (95% CI)	17.6 (13.8, 22.0)	9.6 (8.3, 11.1)

\*Sin progresión radiológica documentada de la enfermedad

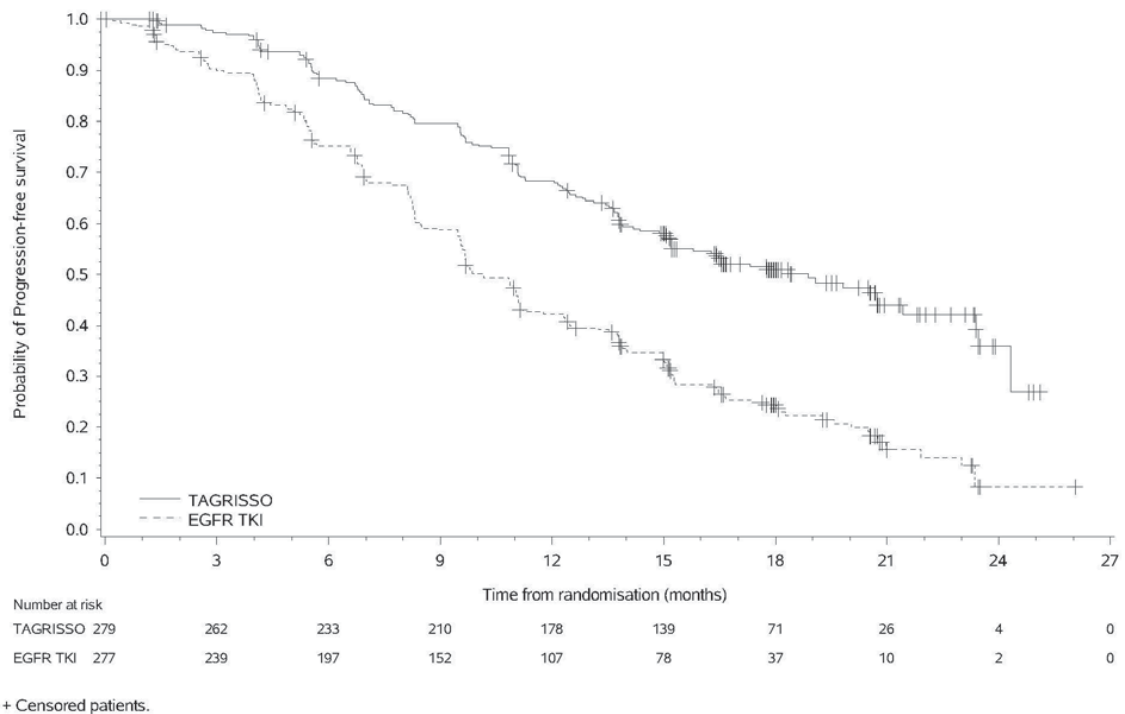
†Estratificada por etnicidad (asiáticos vs. no asiáticos) y estado de mutación (Ex19del vs. L858R)

‡Estimador de máximo

§Prueba estratificada de rango logarítmico

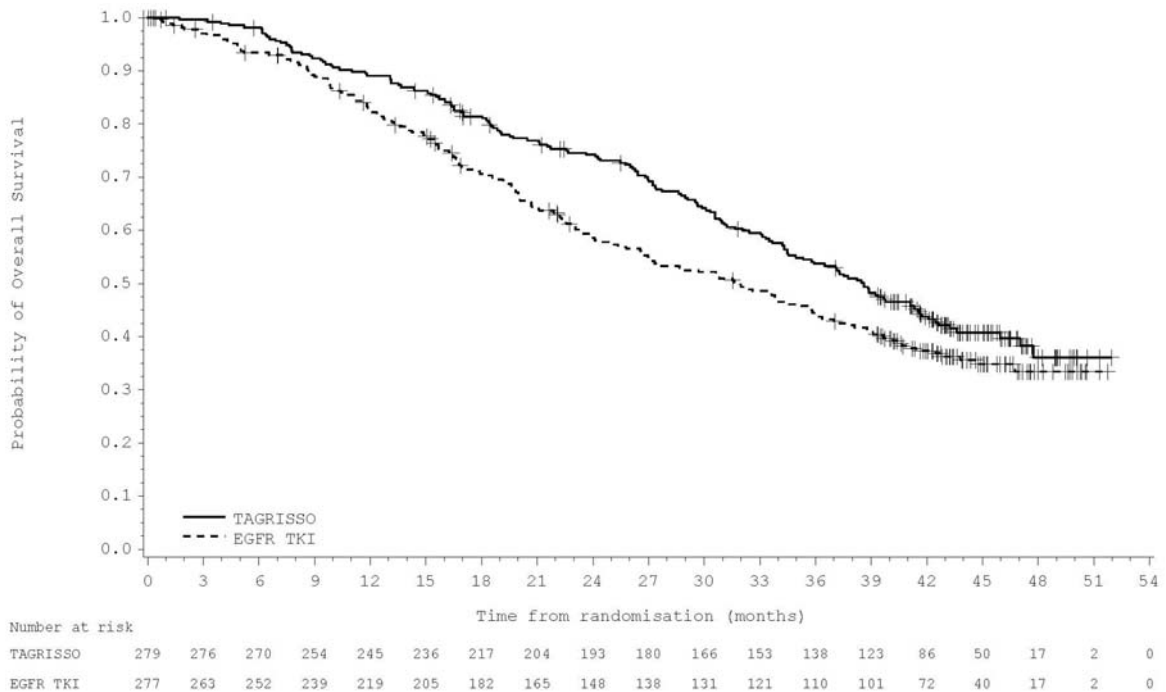
¶Respuestas confirmadas

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de SLP por evaluación de investigador en el FLAURA



En un análisis complementario de SLP de acuerdo con revisión centralizada independiente con cegamiento, la mediana de SLP fue de 17.7 meses en el brazo con TAGRISSO comparado con 9.7 meses en el brazo con comparador de TKI de EGFR (HR=0.45; 95% CI: 0.36, 0.57).

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el FLAURA



+ Censored patients.

De los 556 pacientes, 200 pacientes (36%) se sometieron a exámenes cerebrales en la línea de base revisados por BICR; esto incluyó a 106 pacientes en el brazo con TAGRISSO y 94 pacientes en el brazo con TKI de EGFR de preferencia del investigador. De estos 200 pacientes, 41 tuvieron lesiones medibles en el SNC de acuerdo con RECIST v1.1. Los resultados de los análisis exploratorios preespecificados de TRG y DdR en SNC por BICR en el subconjunto de pacientes con lesiones medibles en el SNC en basal se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. TRG y DDR en el SNC por BICR en pacientes con lesiones medibles en el SNC en basal en el FLAURA

	TAGRISSO N=22	TKI de EGFR (gefitinib o erlotinib) N=19
Evaluación de respuesta tumoral en el SNC <sup>†</sup>		
TRG en el SNC, % (95% CI)	77 (55, 92)	63 (38, 84)
Respuesta completa	18	0
Duración de respuesta en el SNC <sup>‡</sup>		
Número de personas con respuesta	17	12

Duración de respuesta $\geq 6$ meses	88	50
Duración de respuesta $\geq 12$ meses	47	33

\*De acuerdo con RECIST v1.1.

†Basado en respuesta confirmada.

‡Basado en pacientes solo con respuesta; DdR definida como el tiempo desde la fecha de la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial) hasta progresión o evento de muerte.

### NSCLC metastásico con mutación positiva de EGFR T790M y tratamiento previo

La eficacia de TAGRISSO se demostró en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto, y de control activo en pacientes con NSCLC con mutación positiva de EGFR T790M que habían progresado con terapia sistémica previa, incluyendo un TKI de EGFR (AURA3). Todos los pacientes debían tener un NSCLC con mutación positiva de EGFR T790M identificada mediante la prueba de mutación de EGFR cobas® realizada en un laboratorio centralizado antes de la aleatorización.

Un total de 419 pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 2:1 para recibir TAGRISSO (n=279) o doblete de quimioterapia basada en platino (n=140). La aleatorización se estratificó por etnicidad (asiáticos vs. no asiáticos). Los pacientes en el brazo con TAGRISSO recibieron TAGRISSO 80 mg oralmente una vez al día hasta intolerancia a la terapia, progresión de la enfermedad, o determinación del investigador de que el paciente ya no se beneficiaba del tratamiento. Los pacientes en el brazo con quimioterapia recibieron pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con carboplatino AUC5 o pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 de cada ciclo de 21 días hasta por 6 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no había progresado luego de cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino podían haber recibido terapia de mantenimiento con pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> en el Día 1 de cada ciclo de 21 días).

La medición del desenlace mayor de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1) por evaluación del investigador. Las mediciones de desenlaces adicionales de eficacia incluían la tasa de respuesta global (TRG), duración de respuesta (DdR), y la supervivencia global (SG). Los pacientes asignados aleatoriamente al brazo con quimioterapia que tuvieron progresión radiológica de acuerdo con investigador y con revisión centralizada independiente con cegamiento (BICR) tenían permitido cambiarse para recibir tratamiento con TAGRISSO.

Las características basales demográficas y de enfermedad de la población global del ensayo fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 20-90 años),  $\geq 75$  años (15%), mujeres (64%), blancos (32%), asiáticos (65%), nunca fueron fumadores (68%), estado funcional según la OMS de 0 o 1 (100%). Cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los pacientes tuvieron metástasis viscerales extratorácicas, incluyendo 34% con metástasis del sistema nervioso central (SNC) (incluyendo 11% con metástasis medibles en el SNC) y 23% con metástasis en el hígado. Cuarenta y dos por ciento (42%) de los pacientes tenían enfermedad metastásica en los huesos.

En el AURA3, hubo una mejora estadísticamente significativa en la SLP en pacientes asignados aleatoriamente a TAGRISSO comparados con quimioterapia (Consulte la Tabla 12 y la Figura 5). No se observe diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de tratamiento en el análisis final de SG. Para el momento del análisis final de SG, 99 pacientes (71%) asignados aleatoriamente a quimioterapia se habían cambiado al tratamiento con TAGRISSO.

Tabla 11. Resultados de eficacia de acuerdo con evaluación del investigador en el AURA3

Parámetro de eficacia	TAGRISSO (N=279)	Quimioterapia (N=140)
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)	140 (50)	110 (79)
Enfermedad progresiva	129 (46)	104 (74)
Muerte*	11 (4)	6 (4)
Mediana de SLP en meses (95% CI)	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)
Razón de riesgo (95% CI) †, ‡	0.30 (0.23,0.41)	
Valor P†,§	<0.001	
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	188 (67)	93 (66)
Mediana de SG en meses (95% CI)	26.8 (23.5, 31.5)	22.5 (20.2, 28.8)
Razón de riesgo (95% CI) †, ‡	0.87 (0.67, 1.12)	
Valor P†,§	0.277	
Tasa global de respuesta¶		
TRG, % (95% CI)	65 (59, 70)	29 (21, 37)
Respuesta completa, %	1	1
Respuesta parcial, %	63	27
Valor P†,#	<0.001	

Parámetro de eficacia	TAGRISSO (N=279)	Quimioterapia (N=140)
Duración de respuesta (DdR)		
Mediana en meses (95% CI)	11.0 (8.6, 12.6)	4.2 (3.0, 5.9)

\*Sin progresión radiológica documentada de enfermedad

†Estratificado por etnicidad (asiáticos vs. no asiáticos)

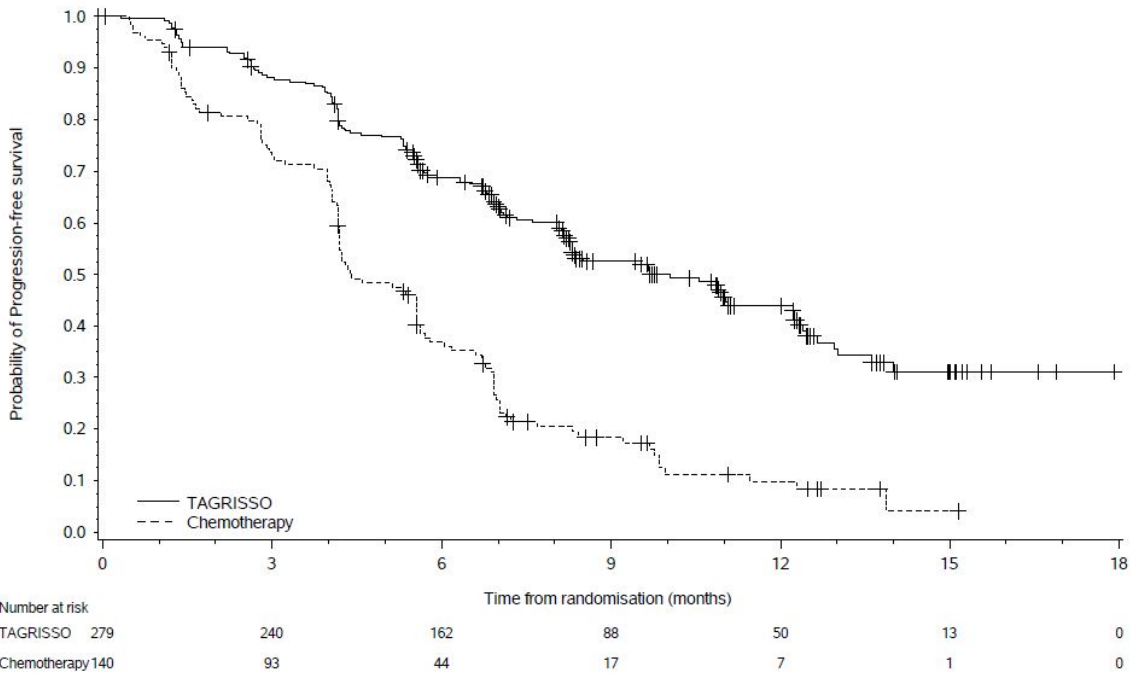
‡Estimador de máximo

§Prueba estratificada de rango logarítmico

¶Confirmado

#Análisis de regresión logística

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de SLP por evaluación del investigador en el AURA3



+ Censored patients.  
The values at the base of the figure indicate number of subjects at risk.

En un análisis complementario de PFS de acuerdo con revisión centralizada independiente con cegamiento, la mediana de SLP fue de 11 meses en el brazo con TAGRISSO comparada con 4.2 meses en el brazo con quimioterapia (HR 0.28; 95% CI: 0.20, 0.38).

De los 419 pacientes, 205 (49%) se sometieron a exámenes basales en la línea de base revisados por BICR; esto incluyó a 134 (48%) pacientes en el brazo con TAGRISSO y 71 (51%) pacientes en el brazo con quimioterapia. El análisis de eficacia en el SNC según RECIST v1.1 se realizó en el subgrupo de 46/419 (11%) pacientes identificados por BICR como teniendo lesiones medibles en el SNC en un examen cerebral en la línea de base. Los resultados se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12. La TRG y DdR del SNC mediante BICR en pacientes con lesiones medibles en el SNC en la línea de base en el AURA3

	TAGRISSO N=30	Quimioterapia N=16
Evaluación de respuesta tumoral en el SNC <sup>†,‡</sup>		
TRG en el SNC, % (95% CI)	57 (37, 75)	25 (7, 52)
Respuesta completa	7	0
Duración de respuesta en el SNC <sup>†,‡</sup>		
Número de personas con respuesta	17	4
Duración de respuesta ≥ 6 meses, %	47	0
Duración de respuesta ≥ 9 meses, %	12	0

<sup>\*</sup>De acuerdo con RECIST v1.1.

<sup>†</sup>Basada en respuesta confirmada.

<sup>‡</sup>Basada en pacientes solamente con respuesta; La DdR definida como el tiempo desde la fecha de la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial) hasta progresión o evento de muerte.

Población pediátrica  
Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de TAGRISSO en pacientes pediátricos no ha sido demostrada.

**Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Farmacocinética

El área debajo de la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) y la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de osimertinib aumentó la dosis proporcionalmente sobre un rango de dosis entre 20 y 240 mg (es decir, 0.25 a 3 veces la dosificación recomendada) luego de la administración oral y presentó una farmacocinética lineal (PK). La administración de TAGRISSO oralmente una vez al día dio como resultado una acumulación de

aproximadamente 3 veces con exposiciones en estado estable logradas luego de 15 días de dosificación. En equilibrio estacionario, la relación de  $C_{max}$  a  $C_{min}$  (concentración mínima) fue de 1.6 veces.

#### Absorción

La mediana del tiempo hasta  $C_{max}$  de osimertinib fue de 6 horas (rango de 3-24 horas).

Luego de la administración de una tableta de 20 mg de TAGRISSO con ingesta de comida de alto contenido de grasas y calóricos (que contenga aproximadamente 58 gramos de grasa y 1000 calorías), la  $C_{max}$  y el ABC de osimertinib fueron comparables con las observadas en condiciones en ayunas.

#### Distribución

La media de volumen de distribución en estado estable ( $V_{ss}/F$ ) de osimertinib fue 918 L. La unión a proteína plasmática de osimertinib fue 95%. Estudios de imagen cerebral PET en voluntarios sanos y en pacientes con trastornos cerebrales las metástasis muestran que osimertinib se distribuye al cerebro después de la inyección intravenosa de un micro dosis de osimertinib marcado con  $^{11}C$ .

#### Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de osimertinib disminuyeron con el tiempo y la semivida media estimada de osimertinib de una población fue de 48 horas, y la depuración oral (CL/F) fue de 14.3 (L/h).

#### Metabolismo

Las principales rutas metabólicas de osimertinib fueron la oxidación (predominantemente CYP3A) y desalquilación *in vitro*. Se han identificado dos metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma luego de la administración oral con TAGRISSO. La media geométrica de exposición (ABC) de cada metabolito (AZ5104 y AZ7550) fue de aproximadamente el 10% de la exposición de osimertinib en estado estable.

#### Excreción

Osimertinib se elimina principalmente en las heces (68%) y en menor medida en la orina (14%). Osimertinib sin cambios representó aproximadamente el 2% de la eliminación.

#### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de osimertinib con base en la edad, sexo, etnicidad, peso corporal, albúmina basal, línea de terapia, estado de tabaquismo, función renal (depuración de creatinina (CLcr)  $\geq 15$  mL/min según Cockcroft-Gault) o insuficiencia hepática (Child-Pugh A y B, o bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $>$  ULN o bilirrubina total entre 1 y 3 veces ULN y cualquier AST). Se desconoce la farmacocinética de osimertinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (CLcr  $< 15$  mL/min) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total entre 3 y 10 veces ULN y cualquier AST)

#### Estudios sobre interacción farmacológica

Efecto de otros fármacos sobre TAGRISSO en estudios clínicos de farmacocinética con fuertes inductores de CYP3A: El ABC en estado estable de osimertinib se redujo en un 78% en pacientes cuando se coadministró con rifampina (600 mg diariamente durante 21 días)

Fuertes inhibidores de CYP3A: La coadministración de TAGRISSO con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un fuerte inhibidor de CYP3A4) no tuvo efecto clínicamente

significativo sobre la exposición de osimertinib (aumento del ABC en un 24% y reducción de la  $C_{max}$  en un 20%).

Agentes de reducción del ácido gástrico: La exposición de osimertinib no se vio afectada por la administración concurrente de una sola tableta de TAGRISSO 80 mg luego de la administración con omeprazol 40 mg durante 5 días.

Efecto de osimertinib sobre otros fármacos en estudios clínicos de farmacocinética

Sustratos de BCRP: La coadministración de TAGRISSO con rosuvastatina (un sustrato de BCRP) aumentó el ABC de rosuvastatina en un 35% y la  $C_{max}$  en un 72%. Sustratos de P-gp: La coadministración de TAGRISSO con fexofenadina (un sustrato de P-gp) aumentó el ABC y la  $C_{max}$  de fexofenadina en un 56% y 76% luego de una dosis única y en un 27% y 25% en estado estable, respectivamente.

Sustratos de CYP3A4: La coadministración de TAGRISSO con simvastatina (un sustrato de CYP3A4) no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición de simvastatina.

Estudios In Vitro

Rutas metabólicas de CYP450: Osimertinib no inhibe CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. Osimertinib indujo las enzimas CYP1A2.

Sistemas de transportadores: Osimertinib es un sustrato de P-glicoproteína y BCRP y no es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. Osimertinib es un inhibidor de BCRP y no inhibe a OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K y OCT2.

Se realizó pruebas de carcinogenicidad de 2 años en ratas macho y hembra con dosis orales de osimertinib de 1, 3 y 10 mg/kg/día. Osimertinib aumentó la incidencia de hemangioma y hemangioma/hemangiosarcoma combinados en el ganglio linfático mesentérico y en todo el cuerpo a 10 mg/kg/día (0,2 veces la exposición humana basada en el AUC a la dosis clínica de 80 mg una vez al día). La administración de osimertinib a ratones transgénicos rasH2 machos y hembras por sonda oral diariamente durante 26 semanas no resultó en un aumento de la incidencia de neoplasias en dosis de hasta 10 mg/kg/día.

Osimertinib no indujo mutaciones en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue genotóxico en células de linfoma de ratón ni en el ensayo de micronúcleos in vivo en ratas.

Con base en estudios en animales, la fertilidad en machos pudiera afectarse por el tratamiento con TAGRISSO. Hubo presencia de cambios degenerativos en los testículos en ratas y perros expuestos a osimertinib durante 1 mes o más con evidencia de reversibilidad en la rata. Luego de la administración de osimertinib en ratas durante aproximadamente 10 semanas a una dosis de 40 mg/kg, a una exposición de

0.5 veces el ABC observada en la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día, hubo una reducción en la fertilidad masculina, demostrada por el aumento en la pérdida pre-implantación en hembras no tratadas apareadas con machos tratados.

Con base en estudios en animales, la fertilidad en hembras pudiera afectarse por el tratamiento con TAGRISSO. En estudios de toxicidad con dosis repetidas, se observó evidencia histológica de anestro, degeneración del cuerpo lúteo en los ovarios y adelgazamiento del epitelio en el útero y la vagina en ratas expuestas a osimertinib durante 1 mes o más con exposiciones de 0.3 veces el ABC observada con la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día. Los hallazgos en los ovarios observados luego de 1

mes de dosificación demostró evidencia de reversibilidad. En un estudio de fertilidad en hembras en ratas, la administración de osimertinib desde 2 semanas previas al apareamiento hasta el Día 8 de gestación a una dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces la Cmax a la dosis recomendada de 80 mg una vez al día) no tuvo efectos sobre el ciclo reproductivo o sobre el número de hembras que se embarazaban, pero provocó muertes embrionarias tempranas. Hubo evidencia de reversibilidad de estos hallazgos cuando las hembras se aparearon 1 mes después de la discontinuación del tratamiento.

#### Toxicología y/o Farmacología Animal

La administración de osimertinib resultó en hallazgos histológicos de degeneración de la fibra del cristalino en el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años a = 3 mg/kg/día (exposiciones 0,2 veces la exposición humana según el AUC). Estos hallazgos fueron consistentes con la observación oftalmoscópica de opacidades del cristalino, que se observaron por primera vez a partir de la semana 52 y mostraron un aumento gradual en la incidencia y la gravedad con una mayor duración de la dosificación.

#### Insuficiencia hepática

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B o bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $>$  ULN o bilirrubina total 1 a 3 veces ULN y cualquier AST). No existe dosis recomendada para TAGRISSO en el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total entre 3 a 10 veces ULN y cualquier AST)

#### Insuficiencia renal

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina (CLCr) 15 - 89 mL/min, según lo estimado por Cockcroft-Gault. No existe dosis recomendada de TAGRISSO para pacientes con enfermedad renal en fase terminal (CLCr  $<$ 15 mL/min)

#### Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posaprobación de TAGRISSO. En virtud de que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Piel y tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, vasculitis cutánea.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia aplásica.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 30 de junio de 2023.

- 
- <sup>i</sup> Módulo 2.7.4. Resumen de Seguridad clínica, Sección 2.1.7.2 Reacciones farmacológicas adversas, Tabla 15
- <sup>ii</sup> Módulo 2.7.4. Resumen de Seguridad clínica, Sección 2.1.7.1.2 Insuficiencia cardíaca
- <sup>iii</sup> Módulo 2.7.4. Resumen de Seguridad clínica, Sección 2.1.7.1.2 Falla cardíaca, Tabla 14
- <sup>iv</sup> Módulo 2.5. Generalidades clínicas, Sección 5.5.2 Falla cardíaca
- <sup>v</sup> Módulo 2.5. Generalidades clínicas, Sección 5.2 Recopilación y análisis de datos de seguridad
- <sup>vi</sup> Módulo 2.7.4. Resumen de Seguridad clínica, Sección 1.1.2 Generalidades de estudios que ofrecen datos de seguridad y estrategia de agrupación, Tabla 1
- <sup>vii</sup> D5164C00001: Un estudio en fase III, con doble cegamiento, aleatorizado, controlado por placebo, diseñado para analizar la eficacia y seguridad de osimertinib versus placebo en pacientes con NSCLC IB-IIIa con EGFRm, que se han sometido a resección tumoral completa, con o sin quimioterapia adyuvante
- <sup>viii</sup> Módulo 2.7.4. Resumen de Seguridad clínica, Sección 1.2 Extensión global de exposición
- <sup>ix</sup> Módulo 2.7.4. Resumen de Seguridad clínica, Sección 2.1.7.2 Reacciones farmacológicas adversas, Tabla 15
- <sup>x</sup> [Módulo 2.7.3. Resumen de eficacia clínica, Sección 1.2.4 Población de pacientes](#)
- <sup>xi</sup> [Módulo 2.7.3. Resumen de eficacia clínica, Sección 1.2.2 Diseño del estudio](#)
- <sup>xii</sup> 20138324 (1089CM): Un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas mediante lavado oral en ratones hemicigotos CByB6F1/Tg rasH2
- <sup>xiii</sup> Módulo 2.5. Generalidades clínicas, Sección 4.2 Resultados de ADAURA