

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TAGRISO® 80 mg (Osimertinib )
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	80 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de AL/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ASTRAZENECA AB, Sodertalje, Suecia.
<b>Fabricante, país:</b>	ASTRAZENECA AB, Sodertalje, Suecia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-155-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)	80,0 mg
Manitol	295 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

TAGRISO está indicado en monoterapia para:

El tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M

### 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:

Evaluación del estado de la mutación del EGFR T790M

Al valorar el uso de TAGRISO como un tratamiento para el CPNM localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado positivo de la mutación del EGFR. Se debe realizar un ensayo validado usando, ya sea ADN tumoral obtenido de una muestra de tejido, o AND tumoral circulante (ADNtc) obtenido a partir de una muestra de plasma.

Sólo se deben usar pruebas robustas, seguras y sensibles, con utilidad demostrada para la determinación del estado de la mutación del EGFR a partir del ADN tumoral (a partir de una muestra de tejido o de plasma).

La determinación positiva del estado de la mutación del T790M empleando, o bien un test basado en tejido, o bien un test basado en plasma indica la elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO. No obstante, si se utiliza un test del ADNtc basado en plasma y el resultado es negativo, es aconsejable el seguimiento con un test tisular, siempre que sea posible, debido a la posibilidad de que se produzcan resultados falsos negativos al usar un test basado en plasma.

#### Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

En los ensayos clínicos se han observado enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas de tipo EPI (p. ej., neumonitis) graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con TAGRISSO. La mayoría de los casos mejoraron o se resolvieron interrumpiendo el tratamiento. Los pacientes con antecedentes de EPI, EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que precisarán tratamiento con esteroides o cualquier indicio de EPI clínicamente activa, fueron excluidos de los estudios clínicos.

En los ensayos clínicos la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas de tipo EPI (p. ej., neumonitis) fueron notificadas en el 3,9% de los 1.142 pacientes que recibieron TAGRISSO en los estudios FLAURA y AURA, resultando mortales el 0,4%. La incidencia de EPI fue del 10,4% en pacientes de etnia japonesa, del 1,8% en los pacientes de origen asiático y del 2,8% en los pacientes no asiáticos.

Con el fin de excluir EPI, se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un empeoramiento inicial agudo y/o inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre). El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir, pendiente de la investigación de estos síntomas. En el caso de que se diagnostique EPI, TAGRISSO debe ser suspendido de forma definitiva y se iniciará un tratamiento apropiado, según se precise. La reintroducción de TAGRISSO solo se debe considerar tras una valoración cuidadosa del beneficio y riesgo individual de los pacientes.

#### Síndrome de Stevens-Johnson

Raramente se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) asociados con el tratamiento con TAGRISSO. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de SJS. Si aparecen signos y síntomas que sugieran SJS, TAGRISSO debe interrumpirse o suspenderse inmediatamente.

#### Prolongación del intervalo QTc

La prolongación del intervalo QTc se produce en pacientes tratados con TAGRISSO. La prolongación del intervalo QTc puede producir un aumento del riesgo de taquiarritmias ventriculares (p. ej., torsade de pointes) o muerte súbita. No se notificaron episodios de arritmia ni en los estudios FLAURA ni AURA (ver sección 4.8). Los pacientes con anomalías clínicamente importantes en el ritmo y la conducción, medidos por un electrocardiograma (ECG) en reposo (por ejemplo, intervalo QTc mayor de 470 ms), fueron excluidos de estos estudios.

Siempre que sea posible, se debe evitar el uso de osimertinib en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Se debe considerar realizar monitorización periódica con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, anomalías electrolíticas o en aquellos que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc. El tratamiento se debe suspender en pacientes que desarrollen un intervalo QTc superior a 500 ms en al menos 2 ECGs independientes, hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 ms o se recupere el valor basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 ms, luego reiniciar tratamiento con TAGRISSO a una dosis reducida, como se describe en la Tabla 1. Osimertinib debe ser definitivamente suspendido en

pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de lo siguiente: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

#### Cambios en la contractilidad cardiaca

En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) mayores o iguales al 10% y un descenso de menos del 50% en el 3.9% (26/908) de los pacientes tratados con TAGRISSO con evaluación basal de la FEVI y al menos un seguimiento. En base a los datos disponibles de los ensayos clínicos, no es posible determinar una relación causal entre los efectos en los cambios en la contractilidad cardiaca y TAGRISSO. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y en aquellos con condiciones que pueden afectar la FEVI, se debe considerar la monitorización cardiaca, incluida una evaluación basal de la FEVI y durante el tratamiento. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la monitorización cardiaca incluido la evaluación de la FEVI.

**Queratitis** Se notificó queratitis en el 0,7% (n = 6) de los 1142 pacientes tratados con TAGRISSO en los estudios FLAURA y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis ya sea aguda o empeoramiento: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos rojos, deben ser derivados de inmediato a un especialista en oftalmología.

#### Edad y peso corporal

Los pacientes de edad avanzada (>65 años) o los pacientes con peso corporal bajo (<50 kg) pueden tener mayor riesgo de desarrollar acontecimientos de grado 3 o mayor. Se recomienda una monitorización estrecha en estos pacientes

#### Sodio

Este medicamento contiene < 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 40 mg u 80 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **Efectos indeseables:**

##### Estudios en pacientes con CPNM con mutación del EGFR positiva

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO en 1142 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con mutación del EGFR positiva. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en dos estudios aleatorizados de Fase 3 (FLAURA, primera línea y AURA3, segunda línea solamente) y dos estudios de un único brazo (AURAex y AURA2, segunda línea o posterior) y un estudio de fase 1 (AURA1, primera línea o posterior) (ver sección 5.1). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 ó 2 en cuanto a su gravedad. Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (49%) y erupción (47%). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 y grado 4 en ambos estudios fue del 9,7% y del 0,9%, respectivamente. En pacientes tratados con 80 mg de TAGRISSO una vez al día, las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 2,1% de los pacientes. La suspensión debido a reacciones adversas fue del 4,3%.

Los pacientes con antecedentes médicos de EPI, EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requirieron tratamiento con esteroides o con cualquier evidencia de EPI clínicamente activa fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes con anomalías clínicamente relevantes en el ritmo y la conducción medida por electrocardiograma (ECG) en reposo (por ejemplo, intervalo QTc superior a 470 ms) fueron excluidos de estos estudios. Los pacientes fueron evaluados para la FEVI en el screening y después cada 12 semanas.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas han sido asignadas a las categorías de frecuencia de la Tabla 2 basadas, cuando es posible, en la incidencia de notificaciones de acontecimientos adversos comparables en un conjunto de datos agrupados de los 1142 pacientes con CPNM con mutación del EGFR positiva, que recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 y AURA1.

Las reacciones adversas al medicamento se enumeran de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos (COS) en MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos las reacciones adversas al medicamento se ordenan por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada agrupación de frecuencia, estas reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raros ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La Tabla 2 resume las reacciones adversas de los estudios AURAex (Fase 2), AURA 2 y AURA 3 en pacientes que recibieron al menos una dosis de TAGRISSO.

**Tabla 2. Reacciones adversas comunicadas en los estudios AURAA**

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Término MedDRA	Descriptor CIOMS / Frecuencia global (CTCAE todos los grados) <sup>b</sup>	Frecuencia de CTCAE grado 3 o mayor-4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>c</sup>	Frecuentes (3,9%) <sup>d</sup>	1,5%
	Diarrea	Muy frecuentes (49%)	1,2%
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis	Muy frecuentes (20%)	0,2%
	Queratitis <sup>e</sup>	Poco frecuentes (0,7%)	0,1%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción <sup>f</sup>	Muy frecuentes (47%)	0,9%
	Piel seca <sup>g</sup>	Muy frecuentes (33%)	0,1%
	Paroniquia <sup>h</sup>	Muy frecuentes (31%)	0,3%
	Prurito <sup>i</sup>	Muy frecuentes (17%)	0,1%
	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>j</sup>	Rara (0.2%)	
	Eritrema Multiforme	Poco frecuentes ( 0.35%)	0
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QTc <sup>j</sup>	Poco frecuente (0,9%)	
(Hallazgos basados en los resultados de los tests presentados como cambios en el grado de los CTCAE)	Disminución del recuento de plaquetas <sup>k</sup>	Muy frecuentes (54%)	1.6%
	Disminución de los leucocitos <sup>k</sup>	Muy frecuentes (68%)	1.5%
	Disminución de los linfocitos	Muy frecuentes (67%)	7.2%
	Disminución de los	Muy frecuentes (35%)	4.1%

	neutrófilos <sup>k</sup>		
--	--------------------------	--	--

Los datos son acumulados a partir de los estudios FLAURA y AURA (AURA3, AURA-ex, AURA 2 y AURA1); solo se resumen los acontecimientos en pacientes que recibieron al menos una dosis de TAGRISSO como tratamiento aleatorizado.

Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute, versión 4.0

Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

Se notificaron 5 acontecimientos de grado 5 de los CTCAE (mortales).

Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: Queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados para los AA de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, eritema prurítico, eritema vesicular, eritema folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión de la piel.

Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema, xeroderma.

Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación de las uñas, alteración de las uñas, toxicidad ungueal, distrofia de las uñas, infección de las uñas, estrías en las uñas, onicocalgia onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito parpebral.

Se ha notificado eritema multiforme en cuatro de los 1.142 pacientes en los estudios AURA y FLAURA. También se han recibido notificaciones poscomercialización de eritema multiforme, incluido 7 notificaciones de un estudio de vigilancia poscomercialización (N=3578)

Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación QTcF > 500mseg.

Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los acontecimientos adversos notificados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios de Fase 2 AURAex y AURA2 de un único brazo generalmente consistentes con los observados en el brazo de TAGRISSO del AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los acontecimientos adversos están alineados en tipo, gravedad y frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En los estudios FLAURA y AURA, la incidencia de EPI fue del 10,4% en los pacientes japoneses, del 1,8% en los pacientes de etnia asiática no japoneses y del 2,8% en los pacientes no asiáticos. La mediana de tiempo hasta la aparición de EPI o reacciones adversas de tipo EPI fue de 85 días.

Prolongación del intervalo QT

De los 1142 pacientes de los estudios FLAURA y AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que el 0,9% de los pacientes (n=10), presentaban un QTc superior a 500 ms, y el 3,6% de los pacientes (n=41) tenían un aumento del QTc basal superior a 60 ms. Un análisis

farmacocinético/farmacodinámico con TAGRISSO predijo un aumento de la prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración. No se notificaron arritmias relacionadas con el QTc en los estudios FLAURA o AURA.

#### Efectos gastrointestinales

En los estudios FLAURA y AURA, se notificó diarrea en el 49% de los pacientes, de los cuales, el 39% fueron de Grado 1, el 8,0% de Grado 2 y el 1,2% de Grado 3; No se notificaron acontecimientos de Grado 4 ó 5. Se requirió reducción de dosis en el 0,2% de los pacientes e interrupción de la dosis en el 1,4%. Un acontecimiento (0,1%) condujo a la suspensión. En el estudio FLAURA y AURA3 la mediana del tiempo hasta la aparición de acontecimientos de Grado 2 fue de 19 y 22 días, respectivamente, y la mediana de la duración fue de 19 y 6 días, respectivamente.

#### Acontecimientos hematológicos

Se han observado reducciones tempranas en la mediana de los recuentos de laboratorio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en pacientes en tratamiento con TAGRISSO, que se estabilizaron con el tiempo y después permanecieron por encima del límite inferior de normalidad. Se han notificado acontecimientos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

#### Pacientes de edad avanzada

En FLAURA y AURA3 (N=1.142), el 43% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 13% tenía 75 años o más. En comparación con los sujetos más jóvenes (<65), más sujetos ≥65 años de edad presentaron reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del fármaco del estudio (interrupciones o reducciones) (13,4% frente al 7,6%). Los tipos de acontecimientos adversos notificados fueron similares con independencia de la edad. En los pacientes de edad avanzada se notificaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor que en los pacientes más jóvenes (13,4% frente al 9,3%). No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. En el análisis de los estudios AURA Fase 2 se observó un patrón consistente en los resultados de seguridad y eficacia.

#### Peso corporal bajo

En los pacientes con peso corporal bajo (<50 kg) que recibían tratamiento con TAGRISSO 80 mg se notificaron frecuencias mayores de acontecimientos adversos de grado ≥3 (52% frente al 35%) y de prolongación QTc (14% frente al 4%) que en los pacientes con mayor peso corporal (≥50 kg).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

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

El tratamiento con TAGRISSO se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Al valorar el uso de TAGRISSO como un tratamiento para el CPNM localmente avanzado o metastásico, es necesario que se determine el estado de la mutación del EFGR T790M. El estado de la mutación del EFGR T790M se debe determinar usando un método test validado. Posología La dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez al día, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Si se olvida una dosis de TAGRISSO, la dosis se debe compensar, a menos que la siguiente dosis esté prevista dentro de un plazo de 12 horas.

TAGRISSO se puede tomar con o sin alimentos, a la misma hora cada día.

#### Ajustes de la dosis

Puede ser necesaria la interrupción y/o reducción de la dosis de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Si es necesaria reducción de la dosis, ésta se debe reducir a 40 mg recibidos una vez al día..

En la Tabla 1 se facilitan directrices de reducción de la dosis para toxicidades de reacciones adversas.

**Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para TAGRISSO**

Órgano diana	Reacción adversa <sup>a</sup>	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar</i>	EPI/neumonitis	Suspender TAGRISSO
<i>Cardiaco</i>	Intervalo QTc superior a 500 ms en al menos 2 ECG independientes	Suspender TAGRISSO hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 ms, o recuperación a la situación basal si el QTc basal es igual o superior a 481 ms, luego reanudar a una dosis reducida (40 mg)
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave	Suspender definitivamente TAGRISSO
<i>Otros</i>	Reacción adversa de grado 3 o superior	Suspender TAGRISSO durante hasta 3 semanas
	Si la reacción adversa de grado 3 o superior mejora a grado 0-2 después de la suspensión de TAGRISSO durante hasta 3 semanas	TAGRISSO puede reanudarse a la misma dosis (80 mg) o a una dosis inferior (40 mg)
	Reacción adversa de grado 3 o superior que no mejora a grado 0-2 después de la suspensión durante hasta 3 semanas	Suspender definitivamente TAGRISSO

a Nota: La intensidad de los acontecimientos adversos clínicos se clasificó por grados mediante los Criterios de Terminología

Común para Acontecimientos Adversos (CTCAE) del “National Cancer Institute” (NCI), versión 4.0.

ECGs: Electrocardiogramas QTc: Intervalo QT corregido para frecuencia cardiaca

#### *Poblaciones especiales*

No es necesario el ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estado de tabaquismo del paciente

#### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos que evalúen de forma específica el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de osimertinib. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) y aspartato aminotransferasa (AST)  $\geq$ ULN o bilirrubina total  $\geq$ 1,0 a 1,5 x ULN y cualquier AST) o con insuficiencia hepática moderada

(bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces ULN y cualquier AST), pero se debe tener precaución al administrar TAGRISSO a estos pacientes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave. Hasta que se disponga de más datos, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Insuficiencia renal

#### Insuficiencia renal

Según los ensayos clínicos y el análisis de PK poblacional, no es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con enfermedad renal terminal [aclaramiento de creatinina (AclCr) menor de 15 ml/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault] o que estén sometidos a diálisis. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave y terminal

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO en niños o adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral. El comprimido se debe tragar entero con agua y no se debe machacar, dividir ni masticar.

Si el paciente no es capaz de tragar el comprimido, éste se puede dispersar primero en 50 ml de agua sin gas. Se debe poner el comprimido en el agua, sin machacar, se debe agitar hasta que esté dispersado y tragar inmediatamente. Se debe añadir otro medio vaso de agua para asegurar que no quedan residuos y luego, tragar inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si es necesaria la administración mediante sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso indicado anteriormente, pero utilizando volúmenes de 15 ml para la dispersión inicial y 15 ml para los enjuagues de residuos. Los 30 ml de líquido resultantes se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica, con irrigaciones de agua adecuadas. Tanto la dispersión como los residuos se deben administrar en un plazo de 30 minutos después de añadir los comprimidos al agua

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

##### Interacciones farmacocinéticas

Los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir la exposición a osimertinib y éste puede aumentar la exposición a los sustratos de la BCRP.

##### Principios activos que podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de osimertinib

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de fase I de osimertinib se produce fundamentalmente mediante CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio de farmacocinética clínica llevado a cabo en pacientes, la co-administración con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente del CYP3A4) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición de osimertinib (el área bajo la curva (AUC) aumentó en un 24% y la C<sub>max</sub> se redujo en un 20%). Por tanto, no es probable que los inhibidores del CYP3A4 afecten a la exposición de osimertinib. No se han identificado más enzimas catalizadores.

##### Principios activos que podrían reducir las concentraciones plasmáticas de osimertinib

En un estudio de farmacocinética clínica llevado a cabo en pacientes, el AUC en el estado estacionario de osimertinib se redujo en un 78% al administrarse de forma conjunta con rifampicina (600 mg al día durante 21 días). De forma similar, la exposición al metabolito AZ5104 disminuyó en un 82% para el AUC y en un 78% para la C<sub>max</sub>. Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina y

carbamazepina) con TAGRISSO. Los inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo) también pueden disminuir la exposición de osimertinib y se deben usar con precaución o evitarse cuando sea posible. No hay datos clínicos disponibles para recomendar un ajuste de dosis de TAGRISSO. Está contraindicado el uso concomitante de la hierba de San Juan

Efecto de los principios activos reductores del ácido gástrico sobre osimertinib

En un estudio de farmacocinética clínica, la co-administración de omeprazol no condujo a cambios clínicamente relevantes en las exposiciones a osimertinib. Los agentes modificadores del pH gástrico se pueden utilizar simultáneamente con TAGRISSO sin ninguna restricción.

Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas podrían verse alteradas por TAGRISSO

De acuerdo con estudios *in vitro*, osimertinib es un inhibidor competitivo de los transportadores de la BCRP.

En un estudio de FC clínica, la co-administración de TAGRISSO con rosuvastatina (sustrato sensible de la BCRP) elevó el AUC y la C<sub>max</sub> de rosuvastatina en un 35% y en un 72%, respectivamente. Los pacientes que toman medicamentos concomitantes con eliminación dependiente de la BCRP y con un índice terapéutico estrecho deben ser monitorizados estrechamente, en cuanto a signos de modificación de la tolerabilidad de la medicación concomitante, como una consecuencia del aumento de la exposición mientras reciben TAGRISSO. En un estudio de FC clínica, la co-administración de TAGRISSO con simvastatina (sustrato sensible del CYP3A4) disminuyó el AUC y la C<sub>max</sub> de simvastatina en un 9% y en un 23% respectivamente. Estos cambios son pequeños y es improbable que sean clínicamente relevantes. Es improbable que se produzcan interacciones FC clínicas con los sustratos del CYP3A4. No han sido estudiadas las interacciones enzimáticas reguladas por el Receptor X de Pregnano (PXR) salvo las del CYP3A4. No puede excluirse el riesgo de que la exposición a los anticonceptivos hormonales disminuya.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben

TAGRISSO. Se debe recomendar a los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante los siguientes periodos después de la finalización del tratamiento con este medicamento: al menos 2 meses para las mujeres y 4 meses para los varones. No puede excluirse el riesgo de que la exposición a los anticonceptivos hormonales disminuya.

Embarazo

No hay datos, o estos son escasos, acerca del uso de osimertinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (embriofetalidad, crecimiento fetal reducido y fallecimiento neonatal, ver sección 5.3). De acuerdo con su mecanismo de acción y los datos preclínicos, osimertinib podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Durante el embarazo no se debe usar TAGRISSO, a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con osimertinib.

Lactancia

Se desconoce si osimertinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se dispone de información suficiente sobre la excreción de osimertinib o sus metabolitos en la leche de los animales. No obstante, osimertinib y sus metabolitos fueron detectados en las crías lactantes y existieron efectos adversos sobre el crecimiento y supervivencia de las crías. No se pudo descartar el riesgo para los lactantes. Se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con TAGRISSO.

## Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de TAGRISSO sobre la fertilidad humana. Los resultados de estudios en animales han indicado que osimertinib tiene efectos sobre los órganos reproductores masculinos y femeninos y podría perjudicar a la fertilidad.

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

La influencia de TAGRISSO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **Sobredosis:**

En los ensayos clínicos de TAGRISSO, un número limitado de pacientes recibió tratamiento con dosis diarias de hasta 240 mg sin que se detectaran toxicidades limitantes de la dosis. En estos estudios, los pacientes tratados con dosis diarias de TAGRISSO de 160 mg y 240 mg experimentaron un aumento de la frecuencia y gravedad de un número de AA típicos inducidos por el TKI del EGFR (fundamentalmente diarrea y erupción cutánea) en comparación con la dosis de 80 mg. Se cuenta con escasa experiencia en relación con las sobredosis accidentales en seres humanos. Todos los casos fueron incidentes aislados de pacientes que tomaron una dosis diaria adicional de TAGRISSO por error, sin consecuencias clínicas derivadas.

No hay tratamiento específico en caso de sobredosis de TAGRISSO. En el caso de una posible sobredosis, se debe interrumpir la administración de TAGRISSO, e iniciar un tratamiento sintomático.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01XE35 Inhibidores directos de la protein-quinasa

#### Mecanismo de acción

Osimertinib es un Inhibidor de la Tirosin Quinasa (TKI). Es un inhibidor irreversible de los Receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFRs) que albergan mutaciones sensibilizantes (EGFRm) y mutación T790M de resistencia a los TKI.

#### Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han demostrado que osimertinib tiene una alta potencia y alta actividad inhibidora frente al EGFR en líneas celulares de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones del EGFR clínicamente relevantes y con la mutación T790M (ICs 50 aparentes de 6 nM a 54 nM frente a fosfo-EGFR). Esto conduce a inhibición del crecimiento celular, mientras que muestra una actividad significativamente menor frente al EGFR en líneas celulares sin mutación (ICs 50 aparentes de 480 nM a 1,8 µM frente a fosfo-EGFR). La administración oral *in vivo* de osimertinib condujo a reducción del tamaño del tumor en xenoinjertos de CPNM con EGFRm y con T790M, y en modelos transgénicos murinos de cáncer de pulmón.

**Electrofisiología cardíaca** El potencial de TAGRISSO de prolongar el intervalo QTc se evaluó en 210 pacientes que recibieron 80 mg al día de osimertinib en el estudio AURA2. Se obtuvieron ECGs en serie después de la administración de una dosis única y en el estado estacionario para evaluar el efecto de osimertinib sobre los intervalos QTc. Un análisis de farmacocinética/farmacodinámico predijo una prolongación del intervalo QTc relacionada con el fármaco a la dosis de 80 mg de 14 ms, con un límite superior de 16 ms (IC del 90%)

#### Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR positiva no tratados previamente - FLAURA

La eficacia y seguridad de TAGRISSO para el tratamiento de los pacientes con CPNM localmente avanzado, no susceptible de cirugía o radioterapia curativa, o metastásico, con mutación positiva del EGFR, que no habían recibido el tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada, se demostró en un estudio con control activo, doble ciego, aleatorizado (FLAURA). Las muestras de tejido tumoral de los pacientes tenían que tener una de las dos mutaciones comunes del EGFR que se conoce que están asociadas con la sensibilidad TKI EGFR (Ex 19del o L858), identificadas mediante pruebas locales o centrales.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir TAGRISSO (n=279, 80 mg por vía oral una vez al día) o EGFR TKI comparador (n=277, gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día o erlotinib 150 mg por vía oral una vez al día). La aleatorización fue estratificada por el tipo de mutación EGFR (Ex19del o L858R) y raza (asiática o no asiática). Los pacientes recibieron el tratamiento en estudio hasta intolerancia al tratamiento, o hasta que el paciente dejaba de experimentar beneficio clínico a juicio del investigador. Para los pacientes que recibieron el EGFR TKI comparador, se permitía el paso al brazo de TAGRISSO, de forma abierta, tras la progresión, siempre que las pruebas de las muestras tumorales para la mutación T790M fueran positivas. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador.

Las características demográficas basales y las características de la enfermedad del conjunto de la población en estudio fueron: mediana de edad 64 años (rango 26-93 años),  $\geq 75$  años de edad (14%), mujeres (63%), blancos (36%), asiáticos (62%), sujetos que no han fumado nunca (64%), estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 ó 1 (100%), enfermedad ósea metastásica (36%), metástasis viscerales extra-torácicas (35%), metástasis en el SNC (21%, identificados por el sitio de la lesión de SNC al inicio del ensayo, la historia médica, y/o cirugía previa, y/o radioterapia previa para las metástasis del SNC).

TAGRISSO demostró una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la SLP frente al EGFR TKI comparador (mediana de 18,9 meses y 10,2 meses, respectivamente, HR=0,46, IC 95%: 0,37-0,57; P<0,0001). Los resultados de eficacia de FLAURA de acuerdo a la revisión del investigador se resume en la Tabla 3, y la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la Figura 1. El análisis final de supervivencia global (SG, 58% de madurez), demostró una mejora estadísticamente significativa con una HR de 0,799 (IC 95,05%: 0,641, 0,997) y una mayor mediana del tiempo de supervivencia clínicamente relevante en los pacientes aleatorizados a TAGRISSO frente al EGFR TKI comparador (Tabla 3 y Figura 2). Una mayor proporción de pacientes tratados con TAGRISSO seguían vivos a los 12, 18, 24 y 36 meses (89%, 81%, 74% y 54%, respectivamente) comparado con los pacientes tratados con el EGFR TKI comparador (83%, 71%, 59% y 44%, respectivamente). El análisis de las variables post progresión demostraron que el beneficio en términos de SLP se conservaba durante las líneas posteriores de tratamiento.

**Tabla 3. Resultados de eficacia de FLAURA de acuerdo con la revisión del investigador**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>TAGRISSO (N=279)</b>	<b>EGFR TKI comparador (gefitinib or erlotinib) (N=277)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de acontecimientos (62% madurez)	136 (49)	206 (74)

Mediana, meses (IC del 95%)	18,9 (15,2 - 21,4)	10,2 (9,6 - 11,1)
HR (IC del 95%); valor-P	0,46 (0,37-0,57); P < 0.0001	
<b>Supervivencia global</b>		
Número de fallecimientos (58 % madurez)	155 (56)	166 (60)
Mediana de SG, Meses (IC del 95%)	38,6 (34,5-41,8)	31,8 (26,6-36,0)
HR (IC del 95,05%); valor-P	0,799 (0,641-0,997); P=0,0462	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
Número de respuestas (n), tasa de respuesta (IC del 95%)	223 80% (75, 85)	210 76% (70, 81)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	1,3 (0,9 - 1,9); P=0,2421	
<b>Duración de Respuesta (DdR)</b>		
Mediana, meses (IC del 95%)	17,2 (13,8 - 22,0)	8,5 (7,3 - 9,8)
<b>Segunda SLP después de empezar la primera terapia posterior (SLP2)</b>		
Número de los pacientes con progresión secundaria (%)	73 (26)	106 (38)
Mediana SLP2, meses (IC del 95%)	NE (23,7 - NE)	20,0 (18,0 - NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,58 (0,44 - 0,78); P=0,0004	
<b>Tiempo desde la aleatorización al primer tratamiento posterior o muerte (TFST)</b>		
Número de pacientes que han tenido un primer tratamiento posterior o muerte (%)	115 (41)	175 (63)
Mediana TFST, meses (IC 95%)	23,5 (22,0 - NE)	13,8 (12,3 - 15,7)
HR (IC del 95%); valor-P	0,51 (0,40 - 0,64); P<0,0001	
<b>Tiempo desde la aleatorización al segundo tratamiento posterior o muerte (TSST)</b>		
Número de pacientes que han tenido un segundo tratamiento posterior o muerte (%)	75 (27)	110 (40)
Mediana TSST, meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	25,9 (20,0 - NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,60 (0,45 - 0,80); P=0,0005	

HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confianza, NE=No Estimable, NS=No Significativo Estadísticamente

Resultados de SLP, TRO, DdR y SLP2 basados en la revisión del investigador según RECIST

Se basa en respuesta no confirmada

La mediana del tiempo de seguimiento de la supervivencia fue 35,8 meses para pacientes que recibían TAGRISSO y 27,0 meses para pacientes que recibían el EGFR TKI comparador.

Los resultados de SLP, TRO, DdR, SLP2, TFST y TSST corresponden al corte de datos del 12 de junio de 2017. Los resultados de SG corresponden al corte de datos de 25 de junio de

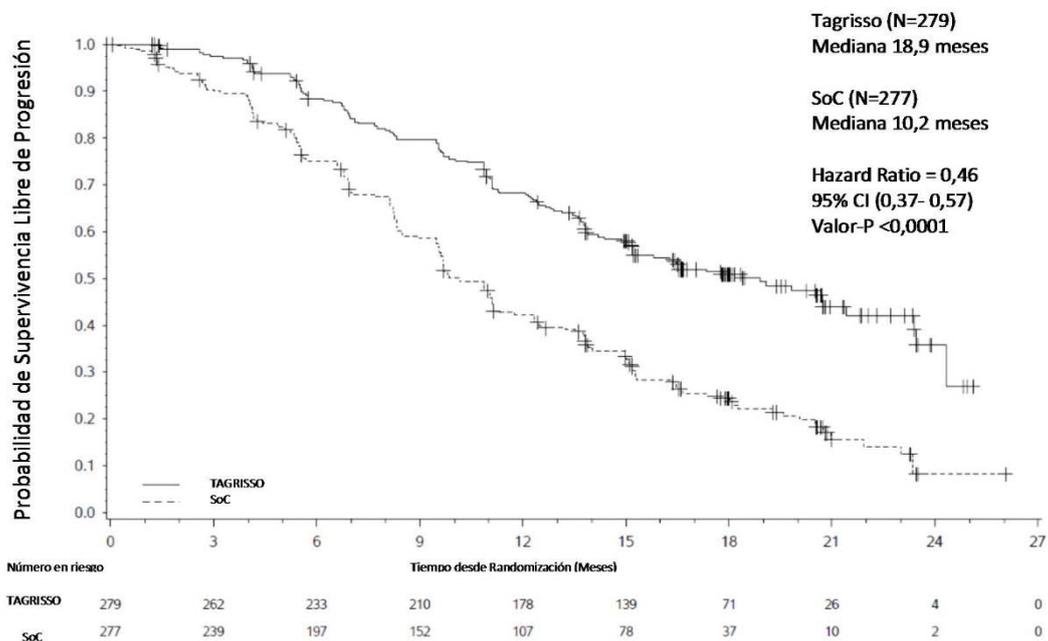
2019.

HR < 1 favorece a TAGRISSO, Odds ratio > 1 favorece a TAGRISSO

Ajustado para un análisis intermedio (25% de madurez), se requirió un valor-p < 0.0495 para alcanzar significación estadística

<sup>1</sup> Los resultados de TRO por la Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) fueron consistentes con los reportados en la evaluación del investigador; La TRO obtenida por evaluación de RCIE fue 78% (95% CI:73, 83) en TAGRISSO y 70% (95% IC:65, 76) en el EGFR TKI comparador.

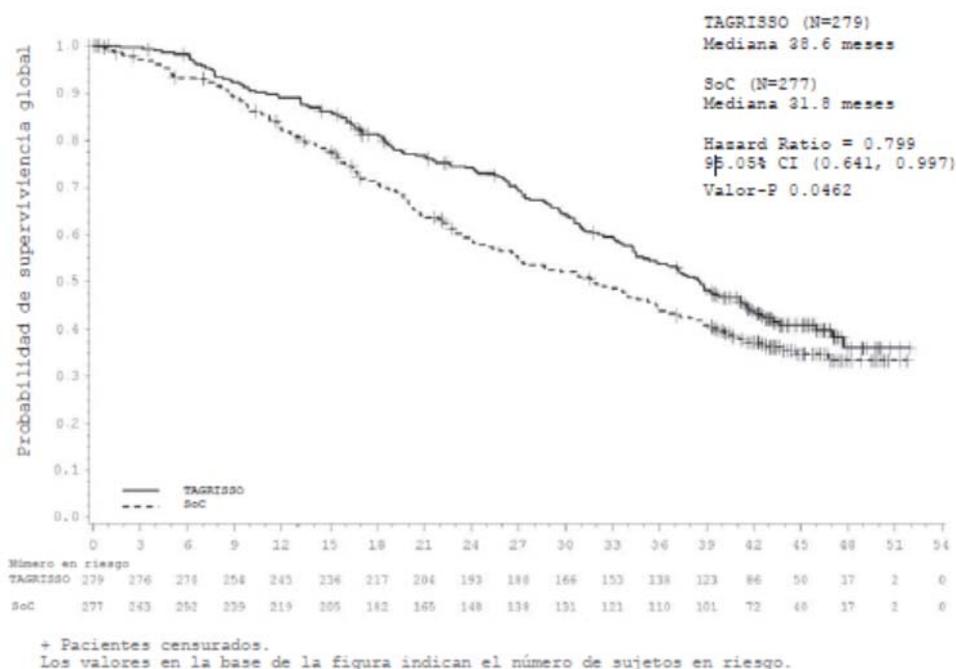
**Figura 1. Curvas Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión de acuerdo con la revisión del investigador en FLAURA**



+ Pacientes censurados.

Los valores en la base de la figura indican el número de sujetos en riesgo.

Figura 2 Curva Kaplan-Meier para Supervivencia Global en FLAURA



El beneficio de TAGRISSO en SLP frente al EGFR TKI comparador fue consistente en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluyendo raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado de la metástasis en SNC a la entrada en el estudio y tipo de mutación EGFR (deleción del Exón 19 o L858R).

#### Datos de eficacia en metástasis en el SNC en el estudio FLAURA

Los pacientes con metástasis en SNC que no precisaban esteroides y con un estado neurológico estable durante al menos dos semanas después de la finalización de la terapia definitiva y los esteroides, eran elegibles para ser aleatorizados en el estudio FLAURA. De 556 pacientes, 200 pacientes tenían disponibles escáneres cerebrales iniciales. En base a una revisión de estos escáneres por parte del RCIE se identificó un subgrupo de 128/556 (23%) pacientes con metástasis en SNC. Estos datos se resumen en la Tabla 4. La eficacia en SNC según RECIST v1.1 en FLAURA demostró una mejora nominal estadísticamente significativa en la SLP en SNC (HR=0,48, IC 95% 0,26 - 0,86; P=0,014).

Tabla 4. Eficacia en SNC de acuerdo con la revisión RCIE en pacientes con metástasis en SNC en el escáner cerebral basal en FLAURA

Parámetro de Eficacia	TAGRISSO N=61	EGFR TKI comparador (gefitinib or erlotinib)
Supervivencia libre de progresión en SNC <sup>1</sup>		
Número de acontecimientos (%)	18 (30)	30 (45)

Mediana, meses (IC de 95%)	NE (16,5 - NE)	13,9 (8,3 - NE)
HR (IC de 95% CI); valor-P	0,48 (0,26 - 0,86); P=0,014†	
Libre de progresión en SNC y vivos a los 6 meses (%) (IC del	87 (74 - 94)	71 (57 - 81)
Libre de progresión en SNC y vivos a los 12 meses (%) (IC del	77 (62 - 86)	56 (42 - 68)

HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confianza, NE=No Estimable

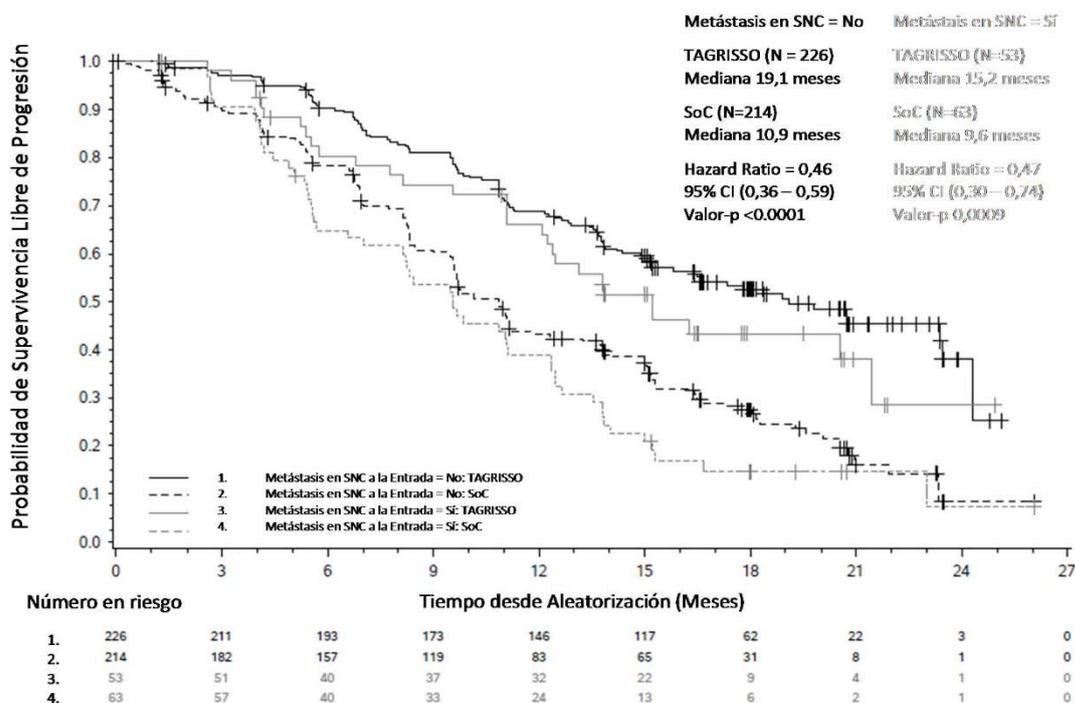
HR<1 favorece a TAGRISSO, un Odds Ratio>1 favorece a TAGRISSO

<sup>1</sup> SLP SNC determinada por RECIST v1.1 por el RCIE SNC (lesiones SNC medibles y no n=61 para TAGRISSO y n=67 para el EGFR TKI comparador; respuestas no confirmadas

† Estadísticamente nominalmente significativo

En FLAURA se realizó un análisis predefinido de SLP estratificado en base al estado de la metástasis en SNC a la entrada en el estudio (identificada por el sitio de lesión del SNC al inicio, antecedentes médicos, y/o cirugía previa, y/o radioterapia previa para la metástasis en SNC) y se muestra en la Figura 2. Independientemente del estado de la lesión del SNC al entrar al estudio, los pacientes en el brazo de TAGRISSO demostraron un beneficio en la eficacia sobre los pacientes del brazo del EGFR TKI comparador y hubo menos pacientes con nuevas lesiones en SNC en el brazo de TAGRISSO que en el brazo EGFR TKI comparador (TAGRISSO, 11/279 [3.9%] frente al EGFR TKI comparador, 34/277 [12.3%]). En el subgrupo de pacientes sin lesiones en el SNC al inicio, hubo un número menor de lesiones nuevas en el SNC en el brazo de TAGRISSO que en el brazo EGFR TKI comparador (7/226 [3,1%] frente a 15/214 [7,0%], respectivamente).

**Figura 2. SLP global de acuerdo con la revisión del investigador, por el estado de metástasis en SNC a la entrada en el estudio, registro Kaplan-Meier (análisis del conjunto completo) en FLAURA**



+ Pacientes censurados.

Los valores en la base de la figura indica el número de sujetos en riesgo.

## Resultados comunicados por el paciente (PRO)

Los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud comunicados por el paciente (HRQL) fueron recogidos electrónicamente utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). El LC13 se administró inicialmente una vez a la semana durante las primeras 6 semanas, luego cada 3 semanas antes y después de la progresión. El C30 fue evaluado cada 6 semanas antes y después de la progresión. Al inicio del estudio, no se observaron diferencias en los síntomas, la función o la HRQL notificados por el paciente entre los brazos de TAGRISSO y el EGFR TKI comparador (gefitinib o erlotinib). El cumplimiento durante los primeros 9 meses fue generalmente alto ( $\geq 70\%$ ) y similar en ambos brazos.

## Análisis de los síntomas clave del cáncer de pulmón

Los datos recogidos desde el inicio hasta el mes 9 mostraron mejorías similares en los grupos de TAGRISSO y el EGFR TKI comparador para los cinco síntomas principales predefinidos de la PRO (tos, disnea, dolor de pecho, fatiga y pérdida del apetito) con mejoría en la tos, alcanzando el corte clínicamente relevante establecido. Hasta los 9 meses no hubo diferencias clínicamente relevantes en los síntomas notificados por el paciente entre los grupos de TAGRISSO y del EGFR TKI comparador (evaluado como una diferencia de  $\geq 10$  puntos).

## HRQL y análisis de la mejoría funcional física

Ambos grupos notificaron mejorías similares en la mayoría de los dominios funcionales y en el estado de salud general/HRQL, lo que indica que el estado de salud general de los pacientes mejoró. Hasta el mes 9, no hubo diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de TAGRISSO y del EGFR TKI comparador en la funcionalidad o el HRQL.

## Pacientes CPNM T790M positivos pretratados-AURA3

La eficacia y la seguridad de TAGRISSO para el tratamiento de pacientes con CPNM T790M localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad ha progresado con o después de terapia TKI EGFR, fue demostrada en un estudio Fase 3, con control activo, abierto, aleatorizado (AURA3). Todos los pacientes debían tener CPNM con mutación T790M del EGFR positiva identificada mediante el test de mutación del EGFR cobas en un laboratorio central previo a la aleatorización. El estado de la mutación T790M también se analizó utilizando ADNtc extraído de una muestra de plasma tomada durante el screening. El resultado principal de eficacia fue supervivencia libre de progresión (SLP) de acuerdo con la revisión del investigador. Medidas adicionales del resultado de eficacia incluyeron TRO, DdR y supervivencia global (SG) de acuerdo con la revisión del investigador.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 (TAGRISSO: quimioterapia basada en doblete de platino) para recibir TAGRISSO (n=279) o quimioterapia basada en doblete de platino (n=140). La aleatorización fue estratificada por etnia (asiática y no asiática). Los pacientes en el brazo de TAGRISSO recibieron 80 mg de TAGRISSO por vía oral una vez al día hasta desarrollar intolerancia a la terapia, o hasta que el investigador determinaba que el paciente no experimentaba más beneficio clínico. La quimioterapia consistió en pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con carboplatino AUC5 o pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> el Día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no ha progresado tras 4 ciclos de quimioterapia basada en platino podían recibir terapia de mantenimiento con pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> el Día 1 de cada ciclo de 21 días). A los sujetos en el brazo de quimioterapia que tenían progresión radiológica objetiva (de acuerdo con el investigador y confirmada por revisión de imagen central independiente) se les dio la oportunidad de empezar tratamiento con TAGRISSO.

Las características demográficas basales y las características de la enfermedad del conjunto de la población en estudio fueron: mediana de edad 62,  $\geq 75$  años (15%), mujeres (64%),

blancos (32%), asiáticos (65%), pacientes que no habían fumado nunca (68%), estado funcional de la OMS de 0 ó 1 (100%). El cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los pacientes presentaba metástasis visceral extra-torácica, que incluyeron 34% con metástasis en SNC (identificada por el sitio de la lesión basal en SNC, historia médica y/o cirugía previa y/o radioterapia previa a la metástasis en SNC) y el 23% con metástasis hepática. El cuarenta y dos por ciento (42%) de los pacientes presentaban enfermedad ósea metastásica.

AURA3 demostró una mejora estadísticamente significativa en SLP en pacientes tratados con TAGRISSO comparado con quimioterapia. Los resultados de eficacia del AURA3 de acuerdo con la revisión del investigador se resume en la Tabla 5, y la curva Kaplan-Meier para SLP se muestra en la Figura 3. Los datos de supervivencia global no eran maduros en el momento de este análisis inicial de SG.

**Tabla 5. Resultados de eficacia del AURA3 de acuerdo con la revisión del investigador**

<b>Parámetro de Eficacia</b>	<b>TAGRISSO (N=279)</b>	<b>Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino or Pemetrexed/Carboplatino ) (N=140)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de Acontecimientos (% madurez)	140 (50)	110 (79)
Mediana, Meses (IC del 95%)	10,1 (8,3, 12,3)	4,4 (4,2, 5,6)
HR (IC del 95%); valor-P	0,30 (0,23, 0,41); P <0,001	
<b>Supervivencia Global<sup>1</sup></b>		
Número de Muertes (% madurez)	69 (24,7)	40 (28,6)
Mediana de SG, Meses (IC del 95%)	NC (20.5, NE)	NC (20.5, NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,72 (0,48, 1,09); P = 0,121	
<b>Tasa de Respuesta Objetiva<sup>2</sup></b>		
Número de respuestas, Tasa de Respuesta (IC del 95%)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	5,4 (3,5, 8,5); P <0,001	
<b>Duración de Respuesta (DdR)<sup>2</sup></b>		
Mediana, Meses (IC del 95%)	9,7 (8,3, 11,6)	4,1 (3,0, 5,6)

HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable

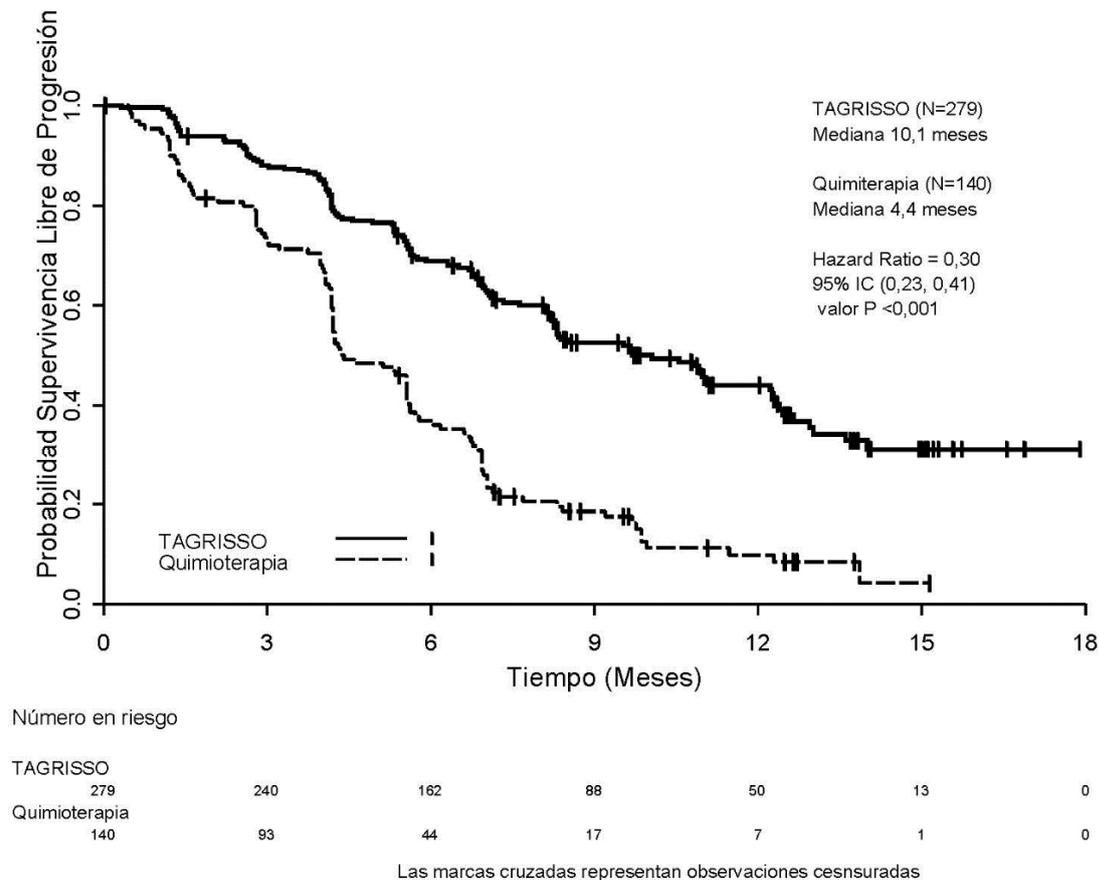
Todos los resultados de eficacia basados en la revisión del investigador según RECIST

<sup>1</sup> El primer análisis de SG fue realizado, de forma aproximada, 4 meses después del análisis principal de SLP. El análisis deSG no fue ajustado por los efectos de confusión potenciales

debido al cruzamiento (94 [67%] de pacientes en el brazo de quimioterapia que recibieron tratamiento subsiguiente con osimertinib).

<sup>2</sup> Los resultados de TRO y DdR de acuerdo a la revisión del investigador fueron consistentes con aquellos comunicados por la Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE); La TRO de acuerdo a la revisión RCIE fue 64,9% [IC del 95%: 59,0, 70,5] para osimertinib y 34,3 % [IC del 95%: 26,5, 42,8] para quimioterapia; La DdR de acuerdo a la revisión RCIE fue 11,2 meses (IC del 95%: 8,3, NE) para osimertinib y 3,1 meses (IC del 95%: 2,9, 4,3) para quimioterapia.

**Figura 3. Curvas Kaplan-Meier de Enfermedad Libre de Progresión de acuerdo con la revisión del investigador en AURA3**



La Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) realizó un análisis de sensibilidad de SLP y mostró una mediana de PFS de 11,0 meses con TAGRISSO comparado con 4,2 meses con quimioterapia. Este análisis demostró un efecto del tratamiento consistente (HR 0,28; IC del 95%: 0,20, 0,38) con el observado por la revisión del investigador.

Se observaron mejoras clínicamente relevantes en SLP con HRs de menos de 0,50 a favor de los pacientes recibiendo TAGRISSO comparado con aquellos recibiendo quimioterapia, consistentemente en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluyendo etnia, edad, género, historia de tabaquismo y mutación EGFR (delección del Exón 19 y L858R).

**■ atos de eficacia en metástasis en SNC en el estudio AURA 3**

Los pacientes con metástasis cerebrales estables asintomáticas que no precisaban esteroides durante al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento en estudio, eran

elegibles para ser aleatorizados en el estudio. En la Tabla 6 se resume una revisión RCIE de la eficacia en SNC por RECIST v1.1 en el subgrupo de 116/419 (28%) pacientes en los que se identificó presencia de metástasis en SNC en el escáner cerebral basal.

**Tabla 6. Eficacia en SNC de acuerdo con la revisión RCIE en pacientes con metástasis en SNC en el escáner cerebral basal en AURA3**

Parámetro de Eficacia	TAGRISO	Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino or Pemetrexed/Carboplatino)
<b>Tasa Objetiva de Respuesta en SNC<sup>1</sup></b>		
Tasa de respuesta en SNC % (n/N) (IC del 95%)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	5,1 (1,4, 21); P=0,015	
<b>Duración de Respuesta en SNC<sup>2</sup></b>		
Mediana, Meses (IC del 95%)	8,9 (4,3, NE)	5,7 (NE, NE)
<b>Tasa de control de la enfermedad SNC</b>		
Tasa de control de la enfermedad SNC	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	3 (1,2, 7,9); P=0,021	
<b>Supervivencia libre de progresión en SNC<sup>3</sup></b>	N=75	N=41
Número de Acontecimientos (% madurez)	19 (25)	16 (39)
Mediana, Meses (IC del 95%)	11.7 (10, NE)	5.6 (4,2, 9,7)
HR (IC del 95%); valor-P	0,32 (0,15, 0,69); P=0,004	

1 Tasa de Respuesta Objetiva y Duración de Respuesta en SNC determinada por RECIST v1.1 por SNC RCIE

2 Basado solamente en pacientes con respuesta; DdR definida como tiempo desde la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial) hasta progresión o acontecimiento de fallecimiento; TCE definida como proporción de pacientes con respuesta (respuesta completa o respuesta parcial), o enfermedad estable  $\geq$  6 semanas

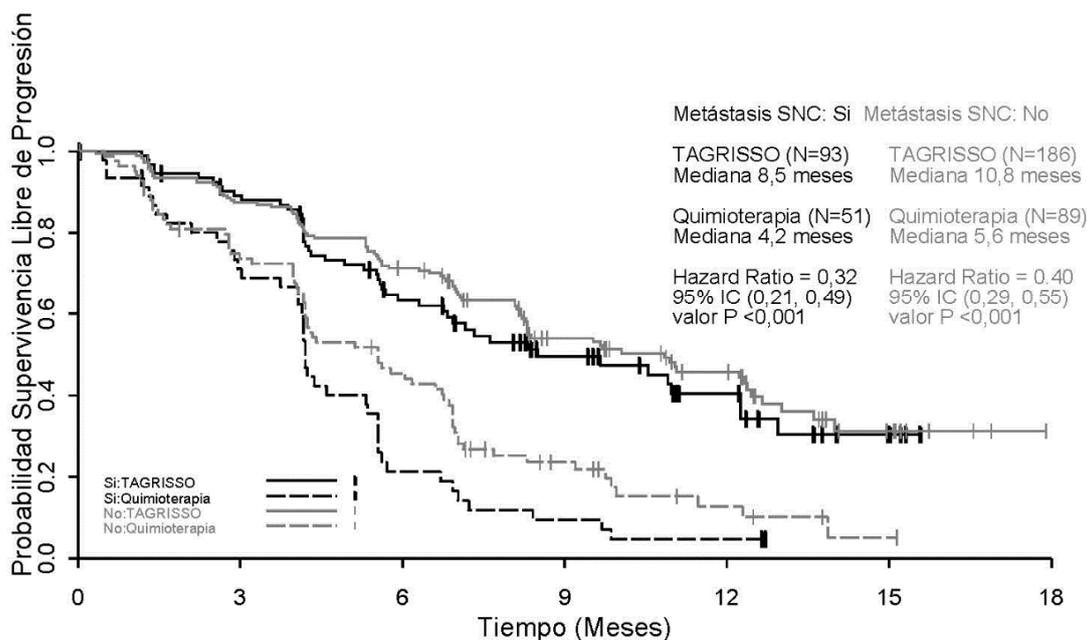
3 Supervivencia Libre de Progresión SNC determinada por RECIST v1.1 por el SNC RCIE en el análisis del conjunto completo de población (lesiones SNC medibles y no medibles en la basal por RCIE) n=75 para TAGRISO y n=41 para Quimioterapia

Un HR<1 a favor de TAGRISO

En AURA3 se realizó un análisis predefinido de SLP estratificado en base al estado de la metástasis

SNC a la entrada en el estudio y se muestra en la Figura 4.

**Figura 4. SLP global de acuerdo con la revisión del investigador por el estado de metástasis en SNC a la entrada en el estudio, registro Kaplan-Meier (análisis del conjunto completo) en AURA3**



AURA3 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para los pacientes que recibieron TAGRISSO comparado con los que recibieron quimioterapia, independientemente, del estado de metástasis del SNC en el momento de entrar en el estudio.

#### Resultados Comunicados por el Paciente

Los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud comunicadas por el paciente (HRQL) fueron recogidos electrónicamente utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). El LC13 se administró inicialmente una vez a la semana durante las primeras 6 semanas, luego cada 3 semanas antes y después de la progresión. El C30 fue evaluado cada 6 semanas antes y después de la progresión.

#### Análisis de los síntomas clave del cáncer de pulmón

TAGRISSO mejoró los síntomas de cáncer de pulmón comunicados por el paciente comparado con la

quimioterapia, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en la media del cambio con respecto a la basal, comparado con la quimioterapia durante todo el periodo de tiempo desde la aleatorización hasta 6 meses para 5 síntomas principales PRO pre-especificados (pérdida de apetito, tos, dolor de pecho, disnea y fatiga) tal y como se muestra en la Tabla 7.

**Table 7. Modelo Mixto Medidas Repetidas – Síntomas clave de cáncer de pulmón – cambio medio con respecto a la basal en los pacientes con TAGRISSO comparado con quimioterapia**

Grupos	Pérdida de Apetito		Tos		Dolor de Pecho		Disnea		Fatiga	
	TAGRIS SO (279)	Quimioter apia (140)	TAGRIS SO (279)	Quimioterapia (140)	TAGRIS SO (279)	Quimioter apia (140)	TAGRIS SO (279)	Quimioter apia (140)	TAGRIS SO (279)	Quimioter apia (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Media Ajust.	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Diferencia Estimada (IC del 95%)	-8,24 (-12,88, 3,60)		-5,53 (-8,89, -2,17)		-5,36 (-8,20, -2,53)		-7,09 (-9,86, -4,33)		-10,39 (-14,55, -6,23)	
Valor-p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

La media ajustada y las diferencias estimadas obtenidas con el análisis del Modelo Mixto Medidas Repetidas (MMRM). El modelo incluyó pacientes, tratamiento, visita tratamiento por interacción de visita, puntuación de síntomas basales, y puntuación de síntomas basales por interacción de visita y utilizó una matriz de covarianza no estructurada.

HRQL y análisis de la mejoría funcional física

Los pacientes con TAGRISSO tuvieron oportunidades significativamente mayores de conseguir una mejoría clínicamente significativa mayor o igual a 10 puntos en el estado de salud general y en la funcionalidad física del cuestionario EORTC-C30 comparado con quimioterapia durante el periodo del estudio en la Odds Ratio (OR) del estado general de salud: 2,11, (IC del 95% 1,24, 3,67, p=0,007); OR de la funcionalidad física 2,79 (IC del 95% 1,50, 5,46, p=0,002).

Pacientes CPNM T790M positivos pretratados - AURAex y AURA2

Se realizaron dos estudios clínicos abiertos y no randomizados, AURAex (cohorte de extensión fase 2, (n=201)) y AURA2 (n=210) en pacientes con cáncer de pulmón con mutación positiva del EGFR T790M que habían progresado con uno o más tratamientos sistémicos previos, incluyendo un TKI del EGFR. Todos los pacientes debían presentar CPNM con mutación positiva del EGFR T790M, identificada mediante el test cobas de mutación del EGFR, llevado a cabo en un laboratorio central antes del tratamiento. El estado de la mutación T790M fue también determinado retrospectivamente utilizando ADNc extraído de una muestra de plasma tomada durante el screening. Todos los pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg una vez al día. La principal medida del resultado de eficacia de estos dos ensayos fue la TRO de acuerdo con los RECIST v1.1, evaluada por una Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE). Las medidas secundarias de eficacia incluyeron la duración de la respuesta (DdR) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

Las características basales de la población global del estudio (AURAex y AURA2) fueron las siguientes: mediana de edad, 63 años, el 13% de los pacientes tenían ≥75 años, mujeres (68%), blancos (36%), asiáticos (60%). Todos los pacientes recibieron al menos una línea de tratamiento previa. El treinta y uno por ciento (31%) (N=129) había recibido una línea de tratamiento previa (exclusivamente tratamiento con EGFR- TKI), el 69% (N=282) había recibido 2 o más líneas previas. El setenta y dos por ciento (72%) de los pacientes no había fumado nunca, el 100% de los pacientes tenía un estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 ó 1. El cincuenta y nueve por ciento (59%) de los pacientes presentaba metástasis visceral extra-torácica, incluyendo 39% con metástasis en SNC (identificada por el sitio de la lesión basal del SNC, historia médica y/o cirugía previa y/o radioterapia previa a la metástasis en SNC) y el 29% con metástasis hepática. El cuarenta y

siete por ciento (47%) de los pacientes presentaban enfermedad ósea metastásica. La mediana de la duración del seguimiento para SLP fue de 12,6 meses.

En los 411 pacientes con mutación T790M del EGFR positiva pretratados, la TRG de acuerdo con la Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) fue 66% (IC del 95%: 61, 71). En pacientes con respuesta confirmada por RCIE, la mediana de la DdR fue 12,5 meses (IC del 95%: 11,1, NE). La TRO de acuerdo con RCIE en AURAex fue 62% (IC del 95%: 55, 68) y 70% (IC del 95%: 63, 77) en AURA2. La mediana de SLP fue 11,0 meses IC del 95% (9,6, 12,4).

En todos los subgrupos predefinidos analizados se observaron tasas de respuesta objetiva de acuerdo con RCIE por encima del 50%, incluyendo la línea de tratamiento, el grupo étnico, la edad y la región.

En la población evaluable para respuesta, el 85% (223/262) presentó documentación de la respuesta en el momento del primer estudio de imagen (6 semanas); el 94% (247/262) presentó respuesta documentada en el momento del segundo estudio de imagen (12 semanas).

Datos de eficacia en metástasis en CNS en los estudios Fase 2 (AURAex y AURA 2)

Se realizó una revisión RCIE de eficacia en SNC por RECIST v 1.1 en un subgrupo de 50 (de 411) pacientes identificados por presentar metástasis medible en SNC en un escáner cerebral basal. Se observó una TRO SNC del 54% (27/50 pacientes; IC del 95%: 39,3, 68,2), siendo respuestas completas el 12% de estas respuestas.

Los estudios clínicos no han sido realizados en pacientes con CPNM con mutación positiva del EGFR T790M de novo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TAGRISSO en los diferentes grupos de la población pediátrica en CPNM (ver sección 4.2 para consultar la información sobre uso en la población pediátrica).

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Se han caracterizado los parámetros farmacocinéticos de osimertinib en sujetos sanos y en pacientes con CPNM. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento plasmático aparente de osimertinib es 14,3 L/h, el volumen de distribución aparente es 918 L y la semivida terminal es de aproximadamente 44 horas. El AUC y la C<sub>máx</sub> aumentaron proporcionalmente respecto a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 20 a 240 mg. La administración de osimertinib una vez al día conduce a una acumulación de aproximadamente 3 veces, notificándose exposiciones en estado estacionario a los 15 días de administración. En el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen típicamente dentro de un rango de 1,6 veces a lo largo del intervalo posológico de 24 horas.

Absorción

Después de la administración oral de TAGRISSO, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de osimertinib con una mediana (mín-máx) de t<sub>máx</sub> de 6 (3-24) horas, observándose varios picos a lo largo de las primeras 24 horas en algunos pacientes. La biodisponibilidad absoluta de TAGRISSO es del 70% (IC del 90% 67, 73). De acuerdo con un estudio de farmacocinética clínica realizado en pacientes a la dosis de 80 mg, los alimentos no alteran la biodisponibilidad de osimertinib en un grado clínicamente significativo. (Aumento del AUC en un 6% (IC del 90% -5, 19) y disminución de la C<sub>max</sub> en un 7% (IC del 90% -19, 6)). En voluntarios sanos que recibieron un comprimido de 80 mg en los que se elevó el pH gástrico mediante la administración de omeprazol durante 5 días, la

exposición a osimertinib no se vio afectada (aumento del AUC y la C<sub>max</sub> en un 7% y en un 2%, respectivamente) con el IC del 90% para el cociente de la exposición dentro del límite del 80-125%.

#### Distribución

El volumen de distribución medio estimado en la población en estado estacionario (V<sub>ee</sub>/F) de osimertinib es 918 L, lo que indica una amplia distribución en el tejido. La unión a proteínas plasmáticas no pudo ser determinada debido a la inestabilidad, pero de acuerdo con las propiedades fisicoquímicas de osimertinib, es probable que esta unión a proteínas plasmáticas sea elevada.

También se ha demostrado que osimertinib se une covalentemente a proteínas plasmáticas de rata y seres humanos, a la albúmina sérica humana y a los hepatocitos de rata y seres humanos.

#### Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que osimertinib se metaboliza fundamentalmente mediante el CYP3A4 y el CYP3A5. Sin embargo, con los datos actuales disponibles, no se pueden descartar por completo vías metabólicas alternativas. De acuerdo con los estudios *in vitro*, se han identificado posteriormente 2 metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma de especies preclínicas y en seres humanos después de la administración oral de osimertinib; AZ7550 mostró un perfil farmacológico similar al de TAGRISSO, mientras que AZ5104 mostró una potencia superior tanto en el EGFR mutado como en el no mutado. Ambos metabolitos aparecen lentamente en el plasma tras la administración de TAGRISSO a los pacientes, con una mediana (mín-máx) de t<sub>max</sub> de 24 (4-72) y 24 (6-72) horas, respectivamente. En el plasma humano, osimertinib original representó el 0,8%, y los 2 metabolitos representaron el 0,08% y el 0,07% de la radiactividad total, estando la mayor parte de la radiactividad unida covalentemente a proteínas plasmáticas. La media geométrica de la exposición tanto de AZ5104 como de AZ7550, de acuerdo con el AUC, fue de aproximadamente el 10% en cada caso de la exposición de osimertinib en el estado estacionario.

La principal vía metabólica de osimertinib fue la oxidación y la desalquilación. En seres humanos, se han observado al menos 12 componentes en las muestras de orina y heces agrupadas, suponiendo 5 de ellos >1% de la dosis, de los cuales osimertinib inalterado, AZ5104 y AZ7550 representaron aproximadamente el 1,9%, el 6,6% y el 2,7% de la dosis, al tiempo que un aducto cisteinilo (M12) y un metabolito desconocido (M25) representaron el 1,5% y el 1,9% de la dosis, respectivamente.

De acuerdo con los estudios *in vitro*, osimertinib es un inhibidor competitivo del CYP 3A4/5 pero no de los CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1 a concentraciones clínicamente relevantes. De acuerdo con los estudios *in vitro*, osimertinib no es un inhibidor de UGT1A1 y UGT2B7 a concentraciones clínicamente relevantes hepáticamente. Es posible la inhibición intestinal de

UGT1A1, pero el impacto clínico es desconocido.

#### Eliminación

Después de una dosis oral única de 20 mg, se recuperó un 67,8% de la dosis en las heces (1,2% como compuesto original) mientras que se encontró un 14,2% de la dosis administrada (0,8% como compuesto original) en la orina a los 84 días de la recogida de muestras. Osimertinib inalterado representó aproximadamente el 2% de la eliminación, localizándose el 0,8% en la orina y el 1,2% en las heces.

#### Interacciones con proteínas transportadoras

Los estudios *in vitro* han demostrado que osimertinib no es sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. A concentraciones clínicamente relevantes, osimertinib *in vitro* no inhibe OAT1,

OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y MATE2K. No obstante, no se pueden excluir las interacciones con los sustratos MATE1 y OCT2.

#### Efectos de osimertinib sobre la P-gp y la BCRP

De acuerdo con los estudios *in vitro*, osimertinib es un sustrato de la glucoproteína-P y de la proteína resistente de cáncer de mama (BCRP), aunque es poco probable que dé lugar a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con principios activos a las dosis clínicas. En base a los datos *in vitro*, osimertinib es un inhibidor de la BCRP y de la P-gp. No han sido estudiadas interacciones enzimáticas reguladas por el PXR salvo las del CYP3A4.

#### Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético basado en la población (n=1367), no se identificaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición pronosticada en el estado estacionario (AUCss) y la edad (intervalo: 25 a 91 años), el sexo (65% mujeres), la etnia (incluyendo pacientes blancos, asiáticos, japoneses, chinos y ni asiáticos ni blancos), línea de tratamiento y el estado de tabaquismo de los pacientes (n=34 fumadores actuales, n=419 exfumadores). El análisis de FC de población indicó que el peso corporal era una covariable significativa, con una variación de menos del 20% en el AUCss de osimertinib previsto en un intervalo de pesos corporales de entre 88 kg y 43 kg respectivamente (cuantiles del 95% al 5%) al compararse con el AUCss de la mediana de peso corporal de 61 kg. Teniendo en consideración los pesos corporales extremos, desde <43 kg a >88 kg, las proporciones para el metabolito AZ5104, oscilaron del 11,8% al 9,6%, mientras que para AZ7550 este rango fue del 12,8% al 8,1%, respectivamente. En base al análisis farmacocinético de población, se identificó la albúmina sérica como una covariable significativa con un <30% de cambio en el AUCss de osimertinib esperado a lo largo del intervalo de albúmina de 29 a 46 g/L de forma respectiva (cuantiles 95% a 5%) cuando se compara con el AUCss para la mediana de albúmina basal de 39 g/L. Estos cambios en la exposición debido a las diferencias de peso corporal o en la albúmina basal no se consideran clínicamente relevantes.

#### Insuficiencia hepática

Osimertinib se elimina fundamentalmente a través del hígado. En un ensayo clínico, los pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos avanzados y con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A, valor medio =5,3, n=7) o insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B, valor medio = 8,2, n=5) no se incrementó la exposición en comparación con pacientes con función hepática normal (n=10), tras una dosis única de 80 mg de TAGRISSO. La media geométrica de la proporción (IC 90%) del AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de osimertinib fue del 63,3% (47,3, 84,5) y 51,4% (36,6, 72,3) en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 68,4% (49,6, 94,2) y 60,7% (41,6, 88,6) en pacientes con insuficiencia hepática moderada; para el metabolito AZ5104, el AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  fueron del 66,5% (43,4, 101,9) y 66,3% (45,3, 96,9) en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 50,9% (31,7, 81,6) y 44,0% (28,9, 67,1) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con la exposición en pacientes con función hepática normal. De acuerdo con el análisis de FC de población, no hubo relación entre los marcadores de la función hepática (ALT, AST, bilirrubina) y la exposición a osimertinib. La albúmina sérica, que es un marcador de insuficiencia hepática, no mostró ningún efecto sobre la FC de osimertinib. Los estudios clínicos que se realizaron excluyeron a los pacientes con AST o ALT >2,5 x límite superior de la normalidad (ULN) o si, debido a la neoplasia maligna subyacente, >5,0 x ULN o con bilirrubina total >1,5 x ULN. En base a los análisis de farmacocinética de 134 pacientes con insuficiencia hepática leve, 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y 1216 pacientes con función hepática normal, las exposiciones de osimertinib fueron similares. No se dispone de datos sobre los pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Insuficiencia renal

No se ha realizado un estudio de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con un análisis de farmacocinética de población de 593 pacientes con insuficiencia

renal leve (AclCr de 60 a menos de 90 ml/min), 254 pacientes con insuficiencia renal moderada (AclCr de 30 a <60 ml/min), 5 pacientes con insuficiencia renal grave (AclCr de 15 a <30 ml/min) y 402 pacientes con función renal normal (mayor o igual a 90 ml/min), las exposiciones a osimertinib fueron similares. La insuficiencia renal grave puede afectar a la eliminación de los medicamentos que se metabolizan a través del hígado. Los pacientes con un AclCr menor de 15 ml/min no fueron incluidos en los ensayos clínicos.

#### Información preclínica sobre la seguridad

Los resultados principales observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros incluían cambios atróficos, inflamatorios y/o degenerativos que afectan al epitelio de la córnea (acompañados, en los exámenes oftalmológicos, por translucideces y opacidades corneales en perros), el tracto GI (incluida la boca), la piel y los aparatos reproductores masculino y femenino, con cambios secundarios en el bazo. Estos hallazgos se produjeron a concentraciones plasmáticas inferiores a las observadas en pacientes a la dosis terapéutica de 80 mg. Los hallazgos que aparecieron después de 1 mes de administración fueron en gran medida reversibles dentro del mes posterior a la interrupción de la administración con la excepción de la recuperación parcial de algunos de los cambios corneales.

Los datos no-clínicos indican que osimertinib y su metabolito (AZ5104) inhiben el canal de h-ERG y el efecto de prolongación del QTc no puede excluirse.

Carcinogénesis y mutagénesis No se han realizado estudios de carcinogenicidad con osimertinib. Éste no causó daño genético en los ensayos *in vitro*, ni *in vivo*.

Toxicidad reproductiva Hubo cambios degenerativos presentes en los testículos en ratas y perros expuestos a osimertinib durante  $\geq 1$  mes y hubo una reducción de la fertilidad masculina en las ratas después de la exposición a osimertinib durante 3 meses. Estos hallazgos se observaron a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos patológicos en los testículos observados después de 1 mes de tratamiento fueron reversibles en ratas; no obstante, no se puede realizar una afirmación definitiva sobre la reversibilidad de estas lesiones en perros.

De acuerdo a los estudios en animales, el tratamiento con osimertinib puede alterar la fertilidad femenina. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, se observó un aumento de la incidencia de ausencia de estro, degeneración de los cuerpos lúteos en los ovarios y adelgazamiento epitelial en el útero y la vagina en ratas expuestas a osimertinib durante  $\geq 1$  mes a concentraciones plasmáticas clínicamente fueron reversibles. Los hallazgos en los ovarios observados después de 1 mes de tratamiento fueron reversibles. En un estudio de fertilidad femenina en ratas, la administración de 20 mg/kg/día de osimertinib (aproximadamente equivalente a la dosis clínica diaria recomendada de 80 mg) no tuvo efectos en el ciclo estral o en el número de hembras preñadas, pero causó muertes embrionarias tempranas. Estos hallazgos mostraron evidencia de reversibilidad después de 1 mes sin tratamiento.

En un estudio de desarrollo embriofetal modificado en la rata, osimertinib causó embrioletalidad cuando se administró a ratas gestantes antes de la implantación embrionaria. Estos efectos se observaron a una dosis tolerada por la madre de 20 mg/kg en la que la exposición fue equivalente a la exposición humana a la dosis recomendada de 80 mg al día (basada en el AUC total). La exposición a dosis de 20 mg/kg y superiores durante la organogénesis causó reducción de los pesos fetales, pero

ningún efecto adverso sobre la morfología fetal externa o visceral. Cuando se administró osimertinib a ratas gestantes a lo largo de la gestación y luego durante el principio de la lactancia, hubo una exposición a osimertinib y sus metabolitos demostrable en cachorros lactantes más una reducción de la supervivencia de las crías y mal crecimiento de las mismas (a dosis de 20 mg/kg y superiores).

**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:** 31 de agosto de 2020.