

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAGRISO 40 mg comprimidos recubiertos con película
TAGRISSO 80 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TAGRISO 40 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 40 mg de osimertinib (como mesilato).

TAGRISO 80 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 80 mg de osimertinib (como mesilato).

Excipiente con efecto conocido

TAGRISO 40 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 0,3 mg de sodio.

TAGRISO 80 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 0,6 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

TAGRISO 40 mg comprimidos

Comprimido de color beige, de 9 mm, redondo, biconvexo, con “AZ” y “40” grabado en una cara y liso en el reverso.

TAGRISO 80 mg comprimidos

Comprimido de color beige, de 7,25 x 14,5 mm, ovalado, biconvexo, con “AZ” y ”80” grabado en una cara y liso en el reverso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TAGRISO está indicado en monoterapia para:

- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadios IB-IIIa tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (delección del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)) (ver sección 5.1).

- el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.
- el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M.

4.2 Posología y forma 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, se debe determinar el estado de la mutación del EGFR (en muestras de tejido tumoral para el tratamiento adyuvante y en muestras de tejido tumoral o plasma para el entorno localmente avanzado o metastásico) usando un método de ensayo validado (ver sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez al día.

Los pacientes en el entorno adyuvante deben recibir tratamiento hasta la recidiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se estudió la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una 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 tomados 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^a	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar^b</i>	EPI/neumonitis	Suspender TAGRISSO (ver sección 4.4)
<i>Cardíaco^b</i>	Intervalo QTc superior a 500 mseg en al menos 2 ECG independientes	Suspender TAGRISSO hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 mseg, o recuperación a la situación basal si el QTc basal es igual o superior a 481 mseg, luego reanudar a una dosis reducida (40 mg)
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave	Suspender definitivamente TAGRISSO
<i>Cutáneo^b</i>	Síndrome de Stevens-Johnson	Suspender definitivamente TAGRISSO
<i>Sangre y sistema linfático^b</i>	Anemia aplásica	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.

^b Consultar la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo para más detalles.

ECGs: Electrocardiogramas QTc: Intervalo QT corregido para frecuencia cardíaca

Poblaciones especiales

No es necesario el ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, raza y estado de tabaquismo del paciente (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Según los ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B). De manera similar, según el análisis farmacocinético poblacional, 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) $>$ ULN o bilirrubina total $>$ 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). 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 (ver sección 5.2).

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 (ver sección 5.2).

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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La hierba de San Juan no se debe emplear junto con TAGRISSO (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evaluación del estado de la mutación del EGFR

Al valorar el uso de TAGRISSO como tratamiento adyuvante tras la resección tumoral completa en pacientes con CPNM, es importante que el estado positivo de la mutación del EGFR (deleción del exón 19 (Ex19del) o sustitución (L858R) del exón 21 L858R) indique la elegibilidad del tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral procedente de una biopsia o una muestra quirúrgica.

Al valorar el uso de TAGRISSO 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 ADN tumoral circulante (ADNtc) obtenido a partir de una muestra de plasma.

La determinación positiva del estado de la mutación del EGFR (mutaciones activadoras del EGFR para el tratamiento de primera línea o mutaciones T790M tras la progresión al tratamiento TKI o después del tratamiento TKI del EGFR) 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.

Sólo se deben usar pruebas robustas, seguras y sensibles con utilidad demostrada para la determinación del estado de la mutación del EGFR.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

En los ensayos clínicos se han observado 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 (ver sección 4.8).

Se notificaron EPI o reacciones adversas de tipo EPI en el 3,7% de los 1 479 pacientes que recibieron TAGRISSO en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA. Se notificaron cinco casos mortales en el entorno localmente avanzado o metastásico. No se notificaron casos mortales en el entorno adyuvante. La incidencia de EPI fue del 10,9% en pacientes de raza japonesa, del 1,6% en los pacientes de origen asiático y del 2,5% en los pacientes no asiáticos (ver sección 4.8).

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 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 (SJS)

Raramente se han notificado casos de 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 ADAURA, 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 mseg), fueron excluidos de estos estudios (ver sección 4.8).

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 cardíaca 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 mseg en al menos 2 ECGs independientes, hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 mseg o se recupere el valor basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, 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 cardíaca

En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mayores o iguales al 10% y una caída por debajo del 50% en el 3,2% (40/1 233) de los pacientes tratados con TAGRISSO con evaluación basal de la FEVI y al menos un seguimiento. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y en aquellos con condiciones que pueden afectar la FEVI, se debe considerar la monitorización cardíaca, 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 cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI. En un ensayo adyuvante 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 la FEVI mayores o iguales al 10% y una caída por debajo del 50%.

Queratitis

Se notificó queratitis en el 0,7% (n =10) de los 1 479 pacientes tratados con TAGRISSO en los estudios ADAURA, 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 (ver sección 4.2 Tabla 1).

Anemia aplásica

Se han notificado casos raros de anemia aplásica, que incluyen casos de muerte, relacionados con el tratamiento con osimertinib. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez, infección y fatiga. Si se desarrollan signos y síntomas sugerentes de anemia aplásica, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción o la suspensión de osimertinib. Se debe suspender el tratamiento con osimertinib en pacientes con anemia aplásica confirmada (ver sección 4.2).

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 (ver sección 4.8).

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos 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 proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y de la glicoproteína P (P-gp).

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_{max} 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_{max} . 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 (ver sección 4.3).

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_{max} 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 (ver sección 5.2).

En un estudio de FC clínica, la co-administración de TAGRISSO con simvastatina (sustrato sensible del CYP3A4) disminuyó el AUC y la C_{max} 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 puede excluirse el riesgo de que la exposición a los anticonceptivos hormonales disminuya.

En un estudio clínico de interacción con el Receptor X de Pregnano (PXR), la administración concomitante de TAGRISSO con fexofenadina (sustrato de P-gp) incrementó el AUC y la C_{max} de fexofenadina un 56% (IC 90% 35, 79) y un 76% (IC 90% 49, 108) después de una dosis única y un 27% (IC 90% 11, 46) y un 25% (IC 90% 6, 48) en el estado estacionario, respectivamente. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que toman medicación concomitante con disposición dependiente de la P-gp y con un índice terapéutico estrecho (p. ej. digoxina, dabigatrán, aliskireno) para detectar signos de tolerabilidad alterada como resultado de una mayor exposición a la medicación concomitante mientras reciben tratamiento con TAGRISSO (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/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 (embrioletalidad, 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 hubo un crecimiento deficiente de las crías y una reducción de la supervivencia de las crías (ver sección 5.3). 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 (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con CPNM con mutación del EGFR positiva

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO en 1 479 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con mutación del EGFR positiva. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en tres estudios aleatorizados de Fase 3 (ADAURA, adyuvante; FLAURA, primera línea y AURA3, segunda línea solamente), dos estudios de un único grupo (AURAex y AURA2, segunda línea o posteriores) y un estudio de fase 1 (AURA1, primera línea o posteriores) (ver sección 5.1). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2 en cuanto a su gravedad. Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%), erupción (45%), paroniquia (33%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 y grado 4 en los estudios fue del 10% y del 0,1%, 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 3,4% de los pacientes. La suspensión debido a reacciones adversas fue del 4,8%.

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 mseg) 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 1 479 pacientes con CPNM con mutación del EGFR positiva, que recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 y AURA1.

Las reacciones adversas al medicamento se enumeran de acuerdo con la Clasificación de Órganos y Sistemas (COS) de MedDRA. Dentro de la clasificación por Órganos y Sistemas 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).

Tabla 2. Reacciones adversas comunicadas en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA^a

Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Término MedDRA	Descriptor CIOMS / Frecuencia global (CTCAE todos los grados)^b	Frecuencia de CTCAE grado 3 o mayor^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia aplásica	Raras (0,07%)	0,07%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuentes (19%)	1,1%
Trastornos oculares	Queratitis ^c	Poco frecuentes (0,7%)	0,1%
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca	Poco frecuentes (0,3%)	0,1%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Frecuentes (5%)	0
	Enfermedad pulmonar intersticial ^d	Frecuentes (3,7%) ^e	1,1%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes (47%)	1,4%
	Estomatitis ^f	Muy frecuentes (24%)	0,5%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^g	Muy frecuentes (45%)	0,7%
	Paroniquia ^h	Muy frecuentes (33%)	0,4%
	Piel seca ⁱ	Muy frecuentes (32%)	0,1%
	Prurito ^j	Muy frecuentes (17%)	0,1%
	Alopecia	Frecuentes (4,6%)	0
	Urticaria	Frecuentes (1,9%)	0,1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuentes (1,7%)	0
	Eritema Multiforme ^k	Poco frecuentes (0,3%)	0
	Vasculitis cutánea ^l	Poco frecuentes (0,3%)	0
	Síndrome de Stevens-Johnson ^m	Raras (0,02%)	
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QTc ⁿ	Poco frecuentes (0,8%)	
	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	Frecuentes (1,6%)	0,3%
	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida ^{o,p}	Frecuentes (3,2%)	
(Hallazgos basados en los resultados de los tests presentados como cambios en el grado de los CTCAE)	Disminución de los leucocitos ^o	Muy frecuentes (65%)	1,2%
	Disminución de los linfocitos ^o	Muy frecuentes (62%)	6%
	Disminución del recuento de plaquetas ^o	Muy frecuentes (53%)	1,2%

Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Término MedDRA	Descriptor CIOMS / Frecuencia global (CTCAE todos los grados) ^b	Frecuencia de CTCAE grado 3 o mayor ^b
	Disminución de los neutrófilos ^o	Muy frecuentes (33%)	3,2%
	Aumento de la creatinina en sangre ^o	Frecuentes (9%)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Miositis	Raras (0,07%)	

^a Los datos son combinados a partir de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA (AURA3, AURAex, AURA 2 y AURA1); sólo se resumen los acontecimientos en pacientes que recibieron al menos una dosis de TAGRISSO como tratamiento aleatorizado.

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

^c Incluye: defecto del epitelio corneal, erosión corneal, queratitis, queratitis puntiforme.

^d Incluye: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

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

^f Incluye: ulceración de la boca, estomatitis.

^g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, eritema folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, eritema prurítico, eritema vesicular, erosión de la piel.

^h Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, alteración de las uñas, distrofia de las uñas, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, estrías en las uñas, toxicidad ungueal, onicocalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

ⁱ Incluye: piel seca, eczema, fisuras cutáneas, xeroderma, serosis.

^j Incluye: prurito parpebral, prurito, prurito generalizado.

^k Se ha notificado eritema multiforme en cinco de los 1 479 pacientes en los estudios ADAURA, AURA y FLAURA. También se han recibido notificaciones poscomercialización de eritema multiforme, incluidos 7 notificaciones de un estudio de vigilancia poscomercialización (N = 3 578).

^l Frecuencia estimada. El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es de 3/1 142 (0,3%).

^m Se ha notificado un acontecimiento en un estudio poscomercialización, y la frecuencia deriva de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA y del estudio poscomercialización (N = 5 057).

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

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

^p Representa una disminución mayor o igual al 10% y una caída por debajo del 50%.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En los estudios ADAURA, FLAURA y AURA, la incidencia de EPI fue del 11% en los pacientes japoneses, del 1,6% en los pacientes de raza asiática no japoneses y del 2,5% en los pacientes no asiáticos. La mediana de tiempo hasta la aparición de EPI o reacciones adversas de tipo EPI fue de 84 días (ver sección 4.4).

Prolongación del intervalo QT

De los 1 479 pacientes de los estudios ADAURA, FLAURA y AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que el 0,8% de los pacientes (n=12), presentaban un QTc superior a 500 mseg, y el 3,1% de los pacientes (n=46) tenían un aumento del QTc basal superior a 60 mseg. 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 ADAURA, FLAURA o AURA (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Efectos gastrointestinales

En los estudios ADAURA, FLAURA y AURA, se notificó diarrea en el 47% de los pacientes, de los cuales, el 38% fueron de Grado 1, el 7,9% de Grado 2 y el 1,4% de Grado 3; no se notificaron acontecimientos de Grado 4 o 5. Se requirió reducción de dosis en el 0,3% de los pacientes e

interrupción de la dosis en el 2%. Cuatro acontecimientos (0,3%) condujeron a la suspensión. En el estudio ADAURA, FLAURA y AURA3 la mediana del tiempo hasta la aparición de acontecimientos de Grado 2 fue de 22 días, 19 días, y 22 días, respectivamente, y la mediana de la duración fue de 11 días, 19 días 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 notificaron 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. Se han notificado casos raros de anemia aplásica, que incluyen casos de muerte, relacionados con el tratamiento con osimertinib. Se debe suspender el tratamiento con osimertinib en pacientes con anemia aplásica confirmada (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada

En ADAURA, FLAURA y AURA3 (N=1 479), el 43% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 12% 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 (interrupciones o reducciones) (16% frente al 9%). 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% frente al 8%). 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 (46% frente al 31%) y de prolongación QTc (12% frente al 5%) 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 a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa; código ATC: L01EB04.

Mecanismo de acción

Osimertinib es un Inhibidor de la Tirosin Quinasa (TKI). Es un inhibidor irreversible de EGFRs que alberga 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 CPNM con mutaciones del EGFR clínicamente relevantes y con la mutación T790M (IC₅₀ 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 (IC₅₀ 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 cardiaca

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 farmacocinético/farmacodinámico predijo una prolongación del intervalo QTc relacionada con el fármaco a la dosis de 80 mg de 14 mseg, con un límite superior de 16 mseg (IC del 90%).

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento adyuvante del CPNM con mutación EGFR positiva, con o sin quimioterapia adyuvante previa – ADAURA

La eficacia y seguridad de TAGRISSO para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPNM con mutación EGFR positiva (Ex19del o L858R) a los que se les ha practicado una resección tumoral completa con o sin quimioterapia adyuvante previa se demostró en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ADAURA).

Los pacientes elegibles con tumores resecaos en estadio IB - IIIA (según la 7ª edición de la American Joint Commission on Cancer [AJCC]) debían tener mutaciones en el EGFR (Ex19del o L858R), identificadas mediante la prueba cobas para la mutación EGFR realizada prospectivamente mediante biopsia o muestra quirúrgica en un laboratorio central.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir TAGRISSO (n=339, 80 mg por vía oral una vez al día) o placebo (n=343) tras la recuperación de la cirugía y la quimioterapia adyuvante estándar cuando se administró. Los pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante fueron aleatorizados en un plazo de 10 semanas y los que recibieron quimioterapia adyuvante en las 26 semanas siguientes a la cirugía. La aleatorización se estratificó según el tipo de mutación del EGFR (Ex19del o L858R), raza (asiática o no asiática) y la estadificación basada en la biopsia percutánea con aguja transtorácica (pTNM) (IB o II o IIIA) según la 7ª edición de la AJCC. El tratamiento se administró hasta la recidiva de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante 3 años.

La principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) según la evaluación del investigador en la población de los estadios II-III A. La SLE según la evaluación del investigador en la población en estadio IB-III A (población general) fue una medida de resultado de eficacia adicional. Otras medidas adicionales de resultados de eficacia fueron la tasa de SLE, la supervivencia global (SG), la tasa de SG y el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) SF-36.

Las características demográficas y de la enfermedad de la población general fueron: mediana de edad de 63 años (rango de 30 a 86 años), ≥ 75 años (11%), mujer (70%), asiática (64%), sujetos que no han fumado nunca (72%), estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 (64%) o 1 (36%), estadio IB (31%), estadio II (34%) y III A (35%). Con respecto al estado de la mutación del EGFR el 55% eran deleciones del exón 19 y el 45% eran mutaciones de sustitución del exón 21 L858R; 9 pacientes (1%) también tenían una mutación concurrente T790M de novo. La mayoría (60%) de los pacientes recibió quimioterapia adyuvante antes de la aleatorización (26% IB; 71% IIA; 73% IIB; 80% III A). En el momento del corte de los datos, 205 (61%) pacientes seguían en tratamiento activo; de los 73 (11%) pacientes que tuvieron la oportunidad de completar el periodo de tratamiento de 3 años, 40 (12%) estaban en el grupo de osimertinib y 33 (10%) en el grupo de placebo.

Hubo 37 pacientes que presentaron recidiva de la enfermedad con TAGRISSO. Las localizaciones de recidiva notificadas con más frecuencia fueron: pulmón (19 pacientes); ganglios linfáticos (10 pacientes) y sistema nervioso central (SNC) (5 pacientes). Hubo 157 pacientes que tuvieron recidiva de la enfermedad con placebo. Las localizaciones notificadas con más frecuencia fueron: pulmón (61 pacientes); ganglios linfáticos (48 pacientes) y SNC (34 pacientes).

ADAURA demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de recidiva de la enfermedad o muerte en los pacientes tratados con TAGRISSO en comparación con los tratados con placebo en la población en estadio II-III A. Se observaron resultados similares en la población en estadio IB-III A. Los datos de supervivencia global (SG) no eran maduros en el momento del análisis de la SLE. Los resultados de eficacia de ADAURA según la evaluación del investigador se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia de ADAURA según la evaluación del investigador

Parámetro de eficacia	Población en estadio II-III A		Población en estadio IB-III A	
	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
Supervivencia libre de enfermedad				
Número de acontecimientos (%)	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, meses (IC 95%)	NC (38,8, NC)	19,6 (16,6, 24,5)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0, 35,0)
HR (IC 99,06%); valor-P	0,17 (0,11, 0,26); <0,0001 ^a		0,20 (0,14, 0,30); <0,0001 ^b	

Tasa de SLE a los 12 meses (%) (IC 95%)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
Tasa de SLE a los 24 meses (%) (IC 95%)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
Tasa de SLE a los 36 meses (%) (IC 95%) ^{c, d}	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)

HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de confianza; NC=No Calculable

Resultados de la SLE basados en la evaluación del investigador

Un HR < 1 favorece a TAGRISSO

La mediana del tiempo de seguimiento de la SLE fue de 22,1 meses para los pacientes que recibieron TAGRISSO, 14,9 meses para los pacientes que recibieron placebo (población en estadio II-IIIa) y 16,6 meses para los pacientes que recibieron placebo (población en estadio IB-IIIa).

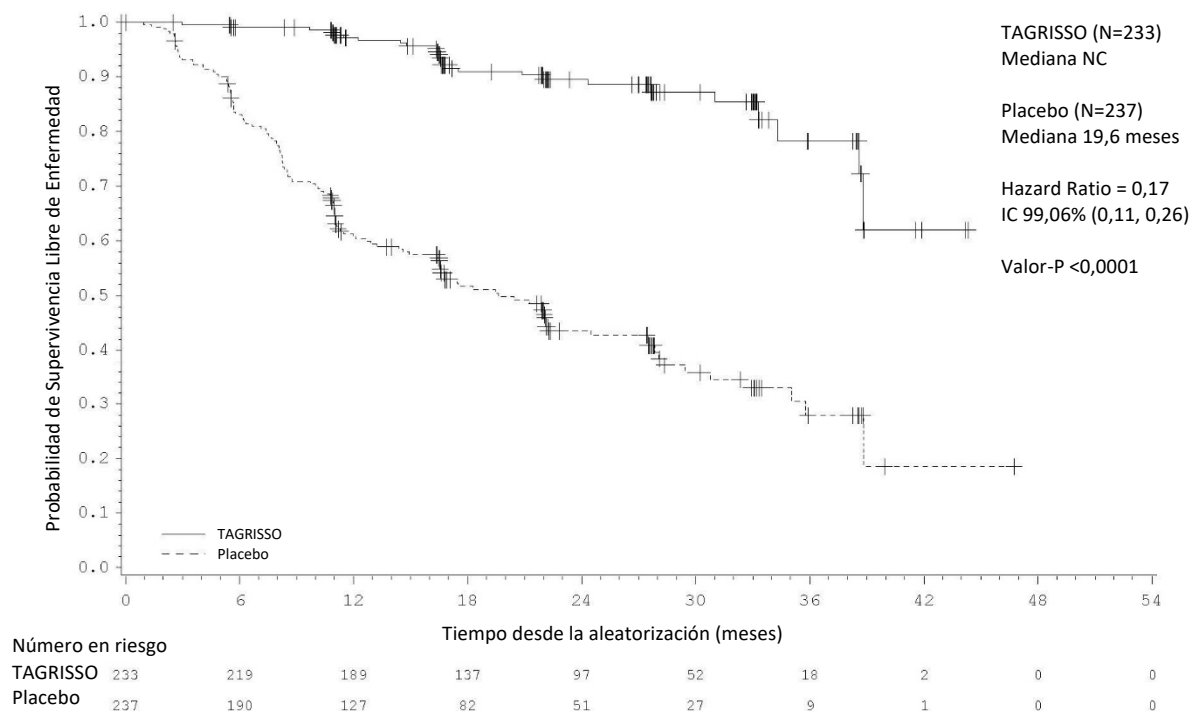
^a Ajustado para un análisis intermedio (33% de madurez) se requería un valor-P < 0,0094 para alcanzar la significación estadística.

^b Ajustado para un análisis intermedio (29% de madurez) se requería un valor-P < 0,0088 para alcanzar la significación estadística.

^c El número de pacientes en riesgo a los 36 meses fue de 18 pacientes en el grupo de osimertinib y de 9 pacientes en el grupo de placebo (población en estadio II-IIIa).

^d El número de pacientes en riesgo a los 36 meses fue de 27 pacientes en el grupo de osimertinib y de 20 pacientes en el grupo de placebo (población en estadio IB-IIIa).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes en estadio II-IIIa según la evaluación del investigador

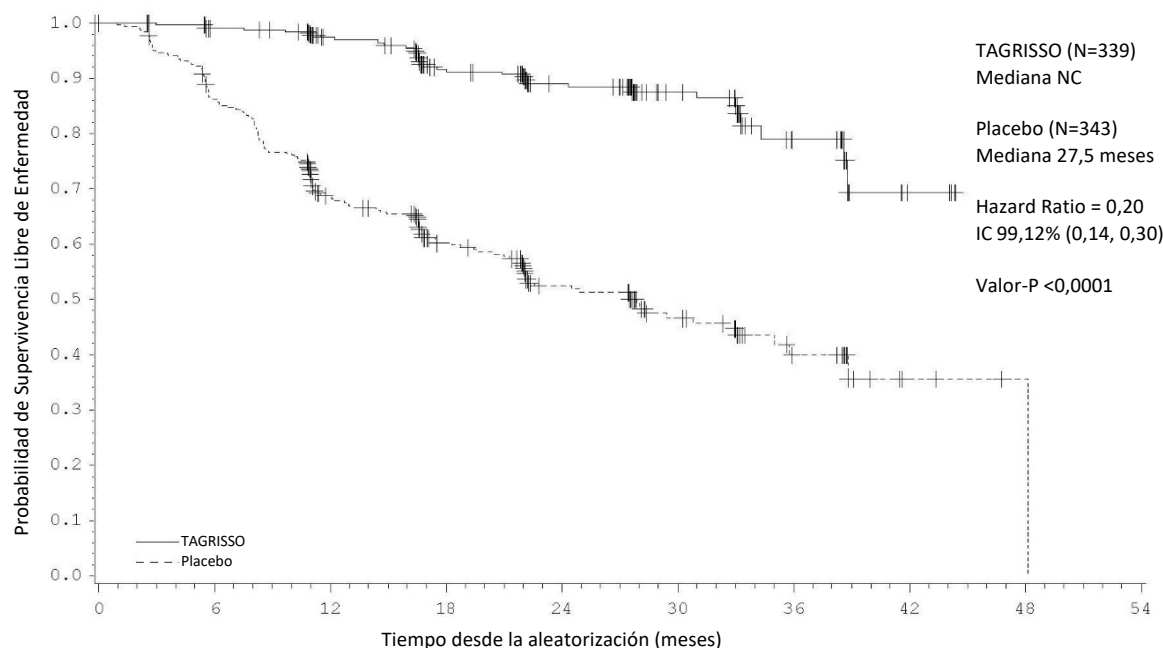


+ Pacientes censurados.

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

NC = No Calculable.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes en estadio IB-IIIa (población global) según la evaluación del investigador



Número en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48
TAGRISSO	339	313	272	208	138	74	27	5	0
Placebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1

+ Pacientes censurados.

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

NC = No Calculable.

El beneficio de la SLE de TAGRISSO en comparación con el placebo fue consistente en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluidas la raza, la edad, el sexo y el tipo de mutación EGFR (Ex19Del o L858R).

Un análisis exploratorio de la SLE del SNC (tiempo hasta la recidiva en el SNC o la muerte) para los pacientes con TAGRISSO en comparación con los pacientes con placebo mostró un HR de 0,18 (IC del 95%: 0,10, 0,33; $p < 0,0001$) para la población general (estadio IB-IIIa).

Resultados comunicados por el paciente

La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) en ADAURA se evaluó mediante el cuestionario Short Form (36) Health Survey versión 2 (SF-36v2). El SF-36v2 se administró a las 12 semanas, a las 24 semanas y luego cada 24 semanas en relación con la aleatorización hasta la finalización o interrupción del tratamiento. En general, la HRQoL se mantuvo en ambos grupos hasta los 30 meses, y al menos el 70% de los pacientes de la población en estadio II-IIIa no experimentaron un deterioro clínicamente significativo en el componente físico del SF-36 o la muerte (70% frente a 76% para TAGRISSO frente a placebo), o en el componente mental del SF-36 o la muerte (70% frente a 71% para TAGRISSO frente a placebo).

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 grupo de TAGRISSO, de forma abierta, tras la progresión, siempre que las pruebas de las muestras tumorales para la mutación T790M fueran positivas. La variable primaria 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), ≥ 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 o 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 4, y la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la Figura 3. 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 4 y Figura 4). 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 4. Resultados de eficacia de FLAURA de acuerdo a la revisión del investigador

Parámetro de eficacia	TAGRISSO (N=279)	EGFR TKI comparador (gefitinib or erlotinib) (N=277)
Supervivencia libre de progresión		
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	
Supervivencia global		

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 [†]	
Tasa de respuesta objetiva ^{*1}		
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	
Duración de respuesta (DdR)*		
Mediana, meses (IC del 95%)	17,2 (13,8, 22,0)	8,5 (7,3, 9,8)
Segunda SLP después de empezar la primera terapia posterior (SLP2)		
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	
Tiempo desde la aleatorización al primer tratamiento posterior o muerte (TFST)		
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	
Tiempo desde la aleatorización al segundo tratamiento posterior o muerte (TSST)		
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,

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

*Se basa en respuesta no confirmada

La mediana de tiempo de seguimiento fue 15,0 meses para los pacientes que recibieron TAGRISSO y 9,7 meses para los pacientes que recibieron el EGFR TKI comparador

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.

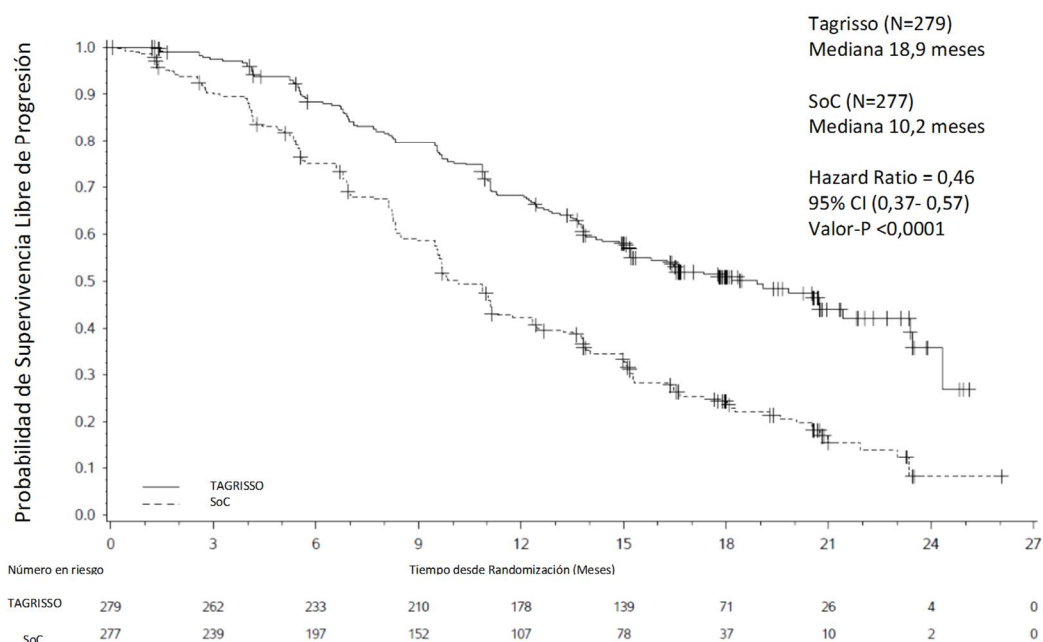
Los resultados de SLP, TRO, DdR, SLP2, TFST y TSST corresponden al corte de datos del 12 de junio de 2017. Los resultados de SG corresponden al corte de datos de 25 de junio de 2019.

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.

‡ 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% IC:73, 83) en TAGRISSO y 70% (95% IC:65, 76) en el EGFR TKI comparador.

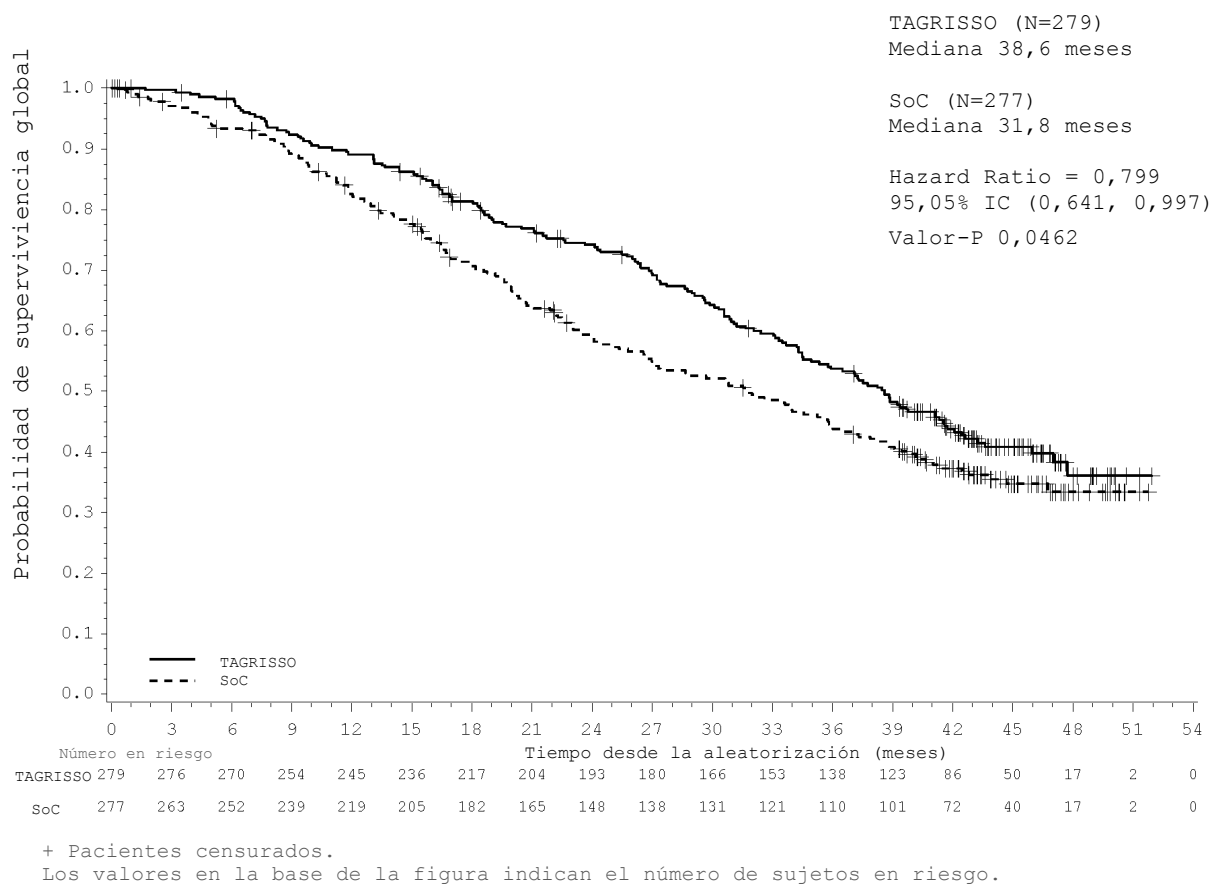
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión de acuerdo a la revisión del investigador en FLAURA



+ Pacientes censurados.

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

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para la 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 (delección 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 5. La eficacia en SNC según RECIST v1.1 en FLAURA demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en SNC (HR=0,48, IC 95% 0,26, 0,86; P=0,014).

Tabla 5. Eficacia en SNC de acuerdo a 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) N=67
Supervivencia libre de progresión en SNC¹		
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% IC); valor-P	0,48 (0,26, 0,86); P=0,014	
Libre de progresión en SNC y vivos a los 6 meses (%) (IC del 95%)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Libre de progresión en SNC y vivos a los 12 meses (%) (IC del 95%)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

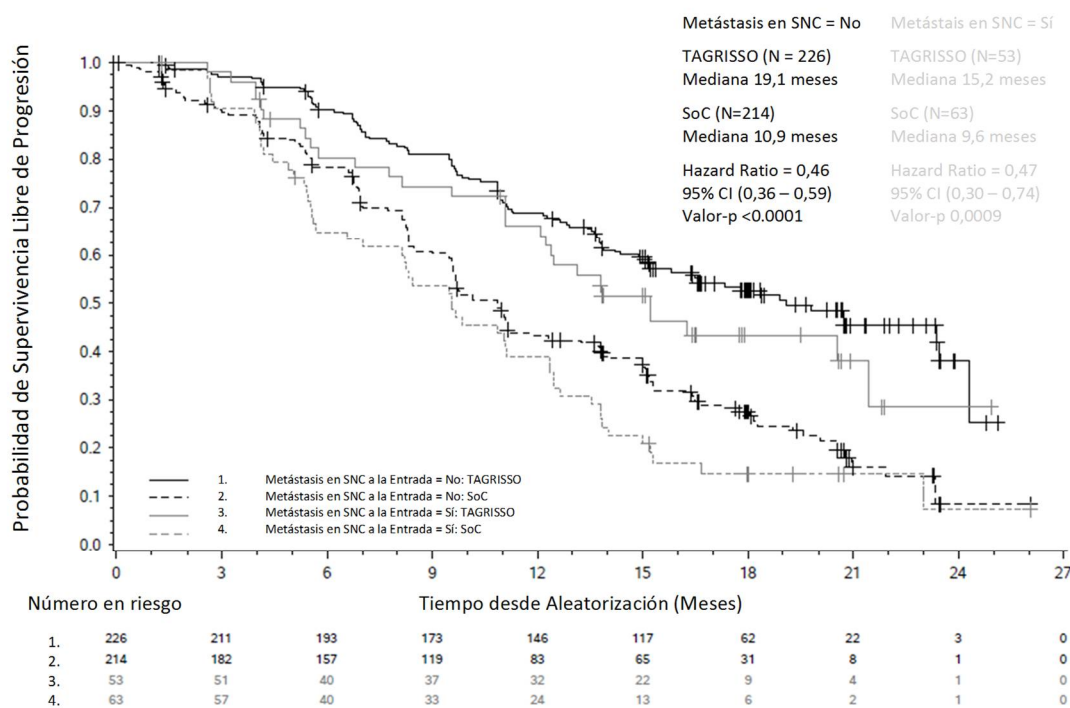
HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confianza, NE=No Estimable

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

¹ SLP SNC determinada por RECIST v1.1 por el RCIE SNC (lesiones SNC medibles y no medibles al inicio, según RCIE) n=61 para TAGRISSO y n=67 para el EGFR TKI comparador; respuestas no confirmadas

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 5. Independientemente del estado de la lesión del SNC al entrar al estudio, los pacientes en el grupo de TAGRISSO demostraron un beneficio en la eficacia sobre los pacientes del grupo del EGFR TKI comparador y hubo menos pacientes con nuevas lesiones en SNC en el grupo de TAGRISSO que en el grupo 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 grupo de TAGRISSO que en el grupo EGFR TKI comparador (7/226 [3,1%] frente a 15/214 [7,0%], respectivamente).

Figura 5. SLP global de acuerdo a 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

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 grupos 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 grupos.

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 ≥ 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 primario 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 raza (asiática y no asiática). Los pacientes en el grupo 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/m² con carboplatino AUC5 o pemetrexed 500 mg/m² con cisplatino 75 mg/m² 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/m² el Día 1 de cada ciclo de 21 días). A los sujetos en el grupo de quimioterapia que tenían progresión radiológica objetiva (de acuerdo al 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, ≥75 años (15%), mujeres (64%), blancos (32%), asiáticos (65%), pacientes que no habían fumado nunca (68%), estado funcional de la OMS de 0 o 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 a la revisión del investigador se resume en la Tabla 6, y la curva Kaplan-Meier para SLP se muestra en la Figura 6. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el análisis final de SG.

Tabla 6. Resultados de eficacia del AURA3 de acuerdo a la revisión del investigador

Parámetro de eficacia	TAGRISSO (N=279)	Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino or Pemetrexed/Carboplatino) (N=140)
Supervivencia libre de progresión		
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	
Supervivencia global (SG)¹		
Número de muertes (% madurez)	188 (67,4)	93 (66,4)
Mediana de SG, meses (IC del 95%)	26,8 (23,5, 31,5)	22,5 (20,2, 28,8)
HR (IC del 95,56%); valor-P	0,87 (0,67, 1,13); P =0,277	
Tasa de respuesta objetiva²		
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	
Duración de respuesta (DdR)²		
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; SG=Supervivencia Global

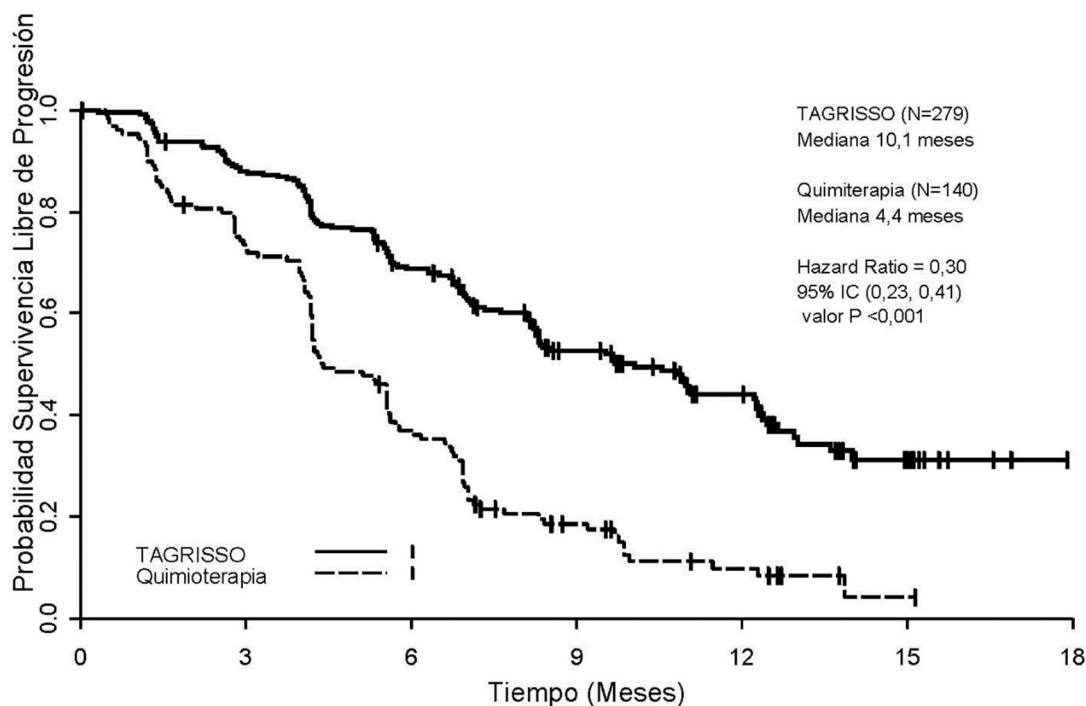
Todos los resultados de eficacia basados en la revisión del investigador según RECIST

¹El análisis final de SG fue realizado al 67% de madurez. El IC para el HR se ha ajustado para análisis intermedios previos.

El análisis de SG no fue ajustado por los efectos de confusión potenciales debido al cruzamiento (99 [71%] de pacientes en el grupo de quimioterapia que recibieron tratamiento subsiguiente con osimertinib).

² 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 6. Curvas Kaplan-Meier de enfermedad libre de progresión de acuerdo a la revisión del investigador en AURA3



Número en riesgo

TAGRISSO	279	240	162	88	50	13	0
Quimioterapia	140	93	44	17	7	1	0

Las marcas cruzadas representan observaciones censuradas

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 raza, edad, género, historia de tabaquismo y mutación EGFR (deleción del Exón 19 y L858R).

Datos de eficacia en metástasis en SNC en el estudio AURA3

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 7 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 7. Eficacia en SNC de acuerdo a la revisión RCIE en pacientes con metástasis en SNC en el escáner cerebral basal en AURA3

Parámetro de eficacia	TAGRISO	Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino)
Tasa objetiva de respuesta en SNC¹		
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	
Duración de respuesta en SNC²		
Mediana, Meses (IC del 95%)	8,9 (4,3, NE)	5,7 (NE, NE)
Tasa de control de la enfermedad SNC		
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	
Supervivencia libre de progresión en SNC³		
	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	

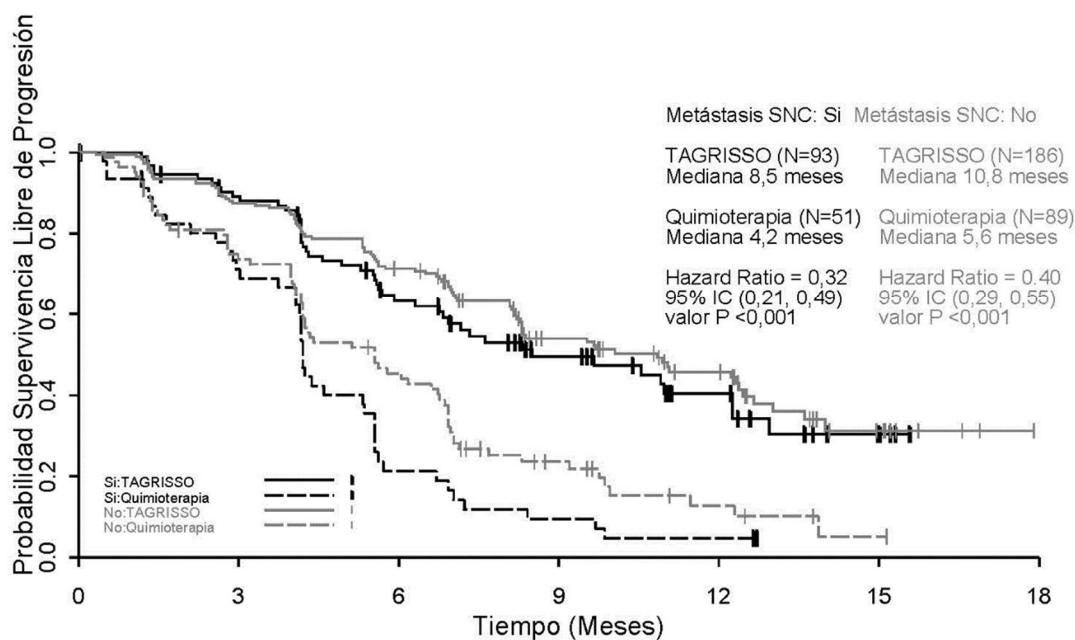
¹ Tasa de Respuesta Objetiva y Duración de Respuesta en SNC determinada por RECIST v1.1 por SNC RCIE en la población evaluable para respuesta (lesiones SNC medibles en la basal por RCIE) n=30 para TAGRISSO y n=16 para Quimioterapia

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 ≥ 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 TAGRISSO y n=41 para Quimioterapia
Un HR <1 a favor de TAGRISSO

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 7.

Figura 7. SLP global de acuerdo a 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 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 8.

Table 8. 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

	Pérdida de Apetito		Tos		Dolor de Pecho		Disnea		Fatiga	
Grupos	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 ADNtc 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 o 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 a 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 a 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 a 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 SNC en los estudios Fase 2 (AURAex y AURA2)

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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $T_{m\acute{a}x}$ 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_{max} 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_{max} 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_{ce}/F) de osimertinib es 918 l, lo que indica una amplia distribución en el tejido. *In vitro*, la unión de osimertinib a proteínas plasmáticas es del 94,7% (5,3% libre). 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_{max} 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, MATE1, OCT2 y MATE2K.

De acuerdo con los estudios *in vitro* osimertinib es un sustrato de la P-gp y de la BCRP aunque a dosis clínicas, las interacciones clínicamente relevantes son poco probables. En base a los datos *in vitro*, osimertinib es un inhibidor de la BCRP y de la P-gp (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético basado en la población (n=1.367), no se identificaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición pronosticada en el estado estacionario (AUC_{ss}) y la edad (intervalo: 25 a 91 años), el sexo (65% mujeres), la raza (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 AUC_{ss} 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 AUC_{ss} 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 AUC_{ss} 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 AUC_{ss} 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_{max} 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_{max} 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, mostró un 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 1.216 pacientes con función hepática normal, las exposiciones de osimertinib fueron similares. No se dispone de datos sobre los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En un ensayo clínico, pacientes con insuficiencia renal grave (AclCr de 15 a menos de 30 ml/min; n=7) mostraron, tras la administración de una dosis única de 80 mg de TAGRISSO, un incremento del AUC del orden de 1,85 veces (90% CI; 0,94, 3,64) y un incremento de la C_{max} del orden de 1,19 veces (90% CI; 0,69, 2,07), en comparación con los pacientes con función renal normal (AclCr mayor que o igual a 90 ml/min; n=8). Además, 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 menos de 60 ml/min), 5 pacientes con insuficiencia renal grave (AclCr de 15 a menos de 30 ml/min) y 502 pacientes con función renal normal (mayor o igual a 90 ml/min), las exposiciones a osimertinib fueron similares. Los pacientes con un AclCr menor de o igual a 10 ml/min no fueron incluidos en los ensayos clínicos.

Pacientes con metástasis cerebral

Las imágenes del PET después de la administración de microdosis de [¹¹C]osimertinib en pacientes con CPNM con mutación positiva del EGFR y metástasis cerebrales (n=4) y en voluntarios sanos

(n=7) demostraron que la relación cerebro/plasma (K_p) era similar y que [^{11}C]osimertinib cruzó la barrera hematoencefálica rápidamente y se distribuyó homogéneamente en todas las regiones del cerebro tanto en pacientes como en voluntarios sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre 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.

Se encontró degeneración de la fibra del cristalino en el estudio de carcinogenicidad de 104 semanas en ratas con exposiciones 0,2 veces el AUC humano, a la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día. Las opacidades del cristalino se observaron por primera vez en este estudio a partir de la semana 52 y mostraron un aumento gradual en la incidencia y la gravedad con una mayor duración de la dosificación. No se puede descartar la relevancia clínica de este hallazgo.

Osimertinib atraviesa la barrera hematoencefálica intacta del mono cynomolgus (administración intravenosa), de la rata y del ratón (administración oral).

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.

Osimertinib no causó daños genéticos en ensayos *in vitro* e *in vivo*. Osimertinib no mostró potencial carcinogénico cuando se administró por vía oral a ratones transgénicos Tg rasH2 durante 26 semanas. Se observó un aumento de la incidencia de lesiones vasculares proliferativas (hiperplasia angiomasosa y hemangioma) en el ganglio linfático mesentérico en el estudio de carcinogenicidad de 104 semanas en ratas con exposiciones 0,2 veces el AUC a la dosis clínica recomendada de 80 mg una vez al día, y es poco probable que sea relevante para los humanos.

Toxicidad reproductiva

Hubo cambios degenerativos presentes en los testículos en ratas y perros expuestos a osimertinib durante ≥ 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 una mayor incidencia de anestro, degeneración de los cuerpos lúteos en los ovarios y adelgazamiento epitelial en el útero y la vagina en ratas expuestas a osimertinib durante ≥ 1 mes a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. 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 embrionario fetal modificado en la rata, osimertinib causó embriofetalidad 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol
Celulosa microcristalina
Hidroxipropil celulosa con baja sustitución
Estearil fumarato sódico

Cubierta del comprimido

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro negro (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisteres de Al/Al, monodosis perforados. Envases de 30 x 1 comprimidos (3 blísteres).

Blisteres de Al/Al, monodosis perforados. Envases de 28 x 1 comprimidos (4 blísteres).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1086/001 30 comprimidos recubiertos con película de 40 mg
EU/1/16/1086/002 30 comprimidos recubiertos con película de 80 mg
EU/1/16/1086/003 28 comprimidos recubiertos con película de 40 mg
EU/1/16/1086/004 28 comprimidos recubiertos con película de 80 mg

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02/febrero/2016
Fecha de la última renovación: 24/marzo/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-15185 Södertälje
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá completar, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio de eficacia posautorización (EPAE): Con el fin de seguir evaluando la eficacia	2º Trimestre

de Tagrisso en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadios IB-III A tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)), el TAC deberá presentar los resultados finales del estudio ADAURA.

2024

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAGRISSO 40 mg comprimidos recubiertos con película osimertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 40 mg de osimertinib (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
28 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1086/001 30 comprimidos recubiertos con película de 40 mg
EU/1/16/1086/003 28 comprimidos recubiertos con película de 40 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tagrisso 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAGRISSO 80 mg comprimidos recubiertos con película
osimertinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 80 mg de osimertinib (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
28 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1086/002 30 comprimidos recubiertos con película de 80 mg
EU/1/16/1086/004 28 comprimidos recubiertos con película de 80 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tagrisso 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER (PERFORADO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAGRISSO 40 mg comprimidos
osimertinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER (PERFORADO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAGRISSO 80 mg comprimidos
osimertinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

TAGRISSO 40 mg comprimidos recubiertos con película TAGRISSO 80 mg comprimidos recubiertos con película osimertinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es TAGRISSO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TAGRISSO
3. Cómo tomar TAGRISSO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TAGRISSO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TAGRISSO y para qué se utiliza

TAGRISSO contiene el principio activo osimertinib, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la proteína quinasa, que se utilizan para tratar el cáncer. TAGRISSO se utiliza para tratar a adultos con un tipo de cáncer de pulmón que se denomina "cáncer de pulmón no microcítico". Es probable que su cáncer responda al tratamiento con TAGRISSO si una prueba ha mostrado que su cáncer tiene ciertos cambios (mutaciones) en un gen llamado "EGFR" (receptor del factor de crecimiento epidérmico). TAGRISSO se le puede prescribir:

- tras la extirpación completa de su cáncer como tratamiento posquirúrgico (adyuvante)
 - o
- como el primer medicamento que recibe para su cáncer que se ha extendido a otras partes del cuerpo
 - o
- en ciertas circunstancias, si ha recibido anteriormente tratamiento para su cáncer con otros medicamentos inhibidores de la proteína quinasa.

Cómo funciona TAGRISSO

TAGRISSO actúa bloqueando el EGFR y puede ayudar a que su cáncer de pulmón deje de crecer o ralentizar su crecimiento. También puede ayudar a reducir el tamaño del tumor y evitar que el tumor vuelva a aparecer tras la extirpación quirúrgica.

- Si está recibiendo TAGRISSO después de la extirpación completa de su cáncer, significa que su cáncer contenía defectos en el gen EGFR, "deleción del exón 19" o "mutación de sustitución del exón 21".
- Si TAGRISSO es el primer medicamento inhibidor de la proteína quinasa que está tomando, esto significa que su cáncer contiene defectos en el gen EGFR llamado "deleción del exón 19" o "mutación de sustitución del exón 21".

- Si su cáncer ha progresado mientras usted estaba siendo tratado con otro medicamento inhibidor de la proteína quinasa, esto significa que su cáncer contiene un gen defectuoso llamado "T790M". Debido a este defecto, es posible que otros medicamentos inhibidores de la proteína quinasa ya no funcionen.

Si tiene alguna duda sobre el funcionamiento de este medicamento, o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TAGRISSO

No tome TAGRISSO si:

- es alérgico (hipersensible) a osimertinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar TAGRISSO.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar TAGRISSO si:

- ha padecido de inflamación de sus pulmones (una afección llamada "enfermedad pulmonar intersticial")
- ha tenido alguna vez problemas cardíacos - es posible que su médico quiera mantener un seguimiento estrecho sobre usted.
- ha tenido antecedentes de problemas de los ojos.

Si alguno de los casos anteriores es aplicable a usted (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

Informe inmediatamente a su médico mientras toma este medicamento si:

- tiene una dificultad repentina para respirar junto con tos o fiebre.
- tiene descamación grave de la piel.
- tiene latidos cardíacos rápidos o irregulares, mareos, aturdimiento, molestias en el pecho, dificultad para respirar y desmayos.
- tiene los ojos llorosos, sensibilidad a la luz, dolor ocular, enrojecimiento de los ojos o cambios en la visión. Para más información, ver "Efectos adversos graves" en la sección 4.
- desarrolla fiebre persistente, moretones o sangrados más fácilmente, aumento del cansancio, piel pálida e infección. Para más información, ver "Efectos adversos graves" en la sección 4.

Niños y adolescentes

TAGRISSO no se ha estudiado en niños o adolescentes. No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Toma de TAGRISSO con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y medicamentos a base de plantas. Esto es porque TAGRISSO puede afectar a la forma de actuar de otros medicamentos, y también, otros medicamentos pueden tener efecto sobre TAGRISSO.

Informe a su médico antes de tomar TAGRISSO si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de TAGRISSO:

- Fenitoína, carbamazepina o fenobarbital - utilizados para tratar las crisis epilépticas o convulsiones.
- Rifabutina o rifampicina - empleadas para el tratamiento de la tuberculosis (TB).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) - un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión.

TAGRISSO puede afectar a la eficacia de los siguientes medicamentos y/o aumentar sus efectos adversos:

- Rosuvastatina - utilizada para reducir el colesterol.
- Píldora anticonceptiva hormonal oral - usada para prevenir el embarazo.
- Bosentan - usado para la presión arterial alta en los pulmones.
- Efavirenz y etravirine - usados para el tratamiento de las infecciones VIH/SIDA.
- Modafinilo - usado para los trastornos del sueño.
- Dabigatrán - utilizado para prevenir los coágulos de sangre.
- Digoxina - utilizado para latidos cardíacos irregulares u otros problemas del corazón.
- Aliskireno - utilizado para la tensión arterial alta.

Si está tomando cualquiera de los medicamentos anteriores, informe a su médico antes de tomar TAGRISSO. Su médico comentará con usted las opciones de tratamiento adecuadas.

Embarazo - información para las mujeres

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si se queda embarazada durante el tratamiento, consulte inmediatamente con su médico. Su médico decidirá con usted, si debe seguir tomando TAGRISSO.
- No se debe quedar embarazada mientras toma este medicamento. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar anticonceptivos eficaces. Ver sección "Anticoncepción, información para mujeres y hombres" a continuación.
- Consulte a su médico si tiene intención de quedarse embarazada después de tomar la última dosis de este medicamento. Esto es debido a que, algo de medicamento puede permanecer en su cuerpo, (ver consejo en anticoncepción, debajo).

Embarazo - información para los hombres

- Si su pareja se queda embarazada mientras usted está tomando este medicamento, informe inmediatamente a su médico.

Anticoncepción, información para las mujeres y los hombres

Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

- TAGRISSO puede interferir con el buen funcionamiento de los anticonceptivos hormonales orales. Comente con su médico los métodos anticonceptivos más adecuados.
- TAGRISSO puede pasar al semen humano. Por lo tanto, es importante que los hombres también empleen un método anticonceptivo eficaz.

Asimismo, también debe hacer lo siguiente tras la finalización del tratamiento con TAGRISSO:

- **Mujeres** - siga utilizando métodos anticonceptivos durante 2 meses después.
- **Hombres** - continúe utilizando métodos anticonceptivos durante 4 meses después.

Lactancia

No dé el pecho mientras toma este medicamento, ya que se desconoce si existe un riesgo para su bebé.

Conducción y uso de máquinas

TAGRISSO no afecta o no afecta de forma significativa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

TAGRISSO contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar TAGRISSO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad debe tomar

- La dosis recomendada es un comprimido de 80 mg al día.
- En caso necesario, su médico podría reducir su dosis a un comprimido de 40 mg al día.

Cómo tomar

- TAGRISSO se toma por vía oral. Trague el comprimido entero con agua. No machaque, divida ni mastique el comprimido.
- Tome TAGRISSO cada día a la misma hora.
- Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

Si tiene problemas para tragar el comprimido, puede mezclarlo en agua:

- Ponga el comprimido dentro de un vaso.
- Añada 50 ml (alrededor de dos tercios de un vaso) de agua sin gas - no emplee ningún otro líquido.
- Agite el agua hasta que el comprimido se rompa en trozos muy pequeños - el comprimido no se disolverá completamente.
- Bébase el líquido inmediatamente.
- Para asegurarse de que se ha tomado todo el medicamento, enjuague el vaso completamente con otros 50 ml de agua y bébaselo.

Si toma más TAGRISSO del que debe

Si toma una cantidad mayor que la correspondiente a su dosis habitual, consulte con su médico o vaya al hospital más próximo, inmediatamente.

Si olvidó tomar TAGRISSO

Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No obstante, si quedan menos de 12 horas hasta su próxima dosis, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con TAGRISSO

No deje de tomar este medicamento - consulte primero a su médico. Es importante que tome este medicamento todos los días, durante el tiempo que le ha prescrito su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe inmediatamente a su médico si experimenta el siguiente efecto adverso grave (ver también sección 2):

- Dificultad repentina para respirar junto con tos o fiebre - esto puede ser un signo de inflamación de los pulmones (una afección llamada "enfermedad pulmonar intersticial"). La mayoría de

casos se pueden tratar, pero algunos han sido mortales. Su médico podría querer suspender el tratamiento de TAGRISSO si experimenta este efecto adverso. Se trata de un efecto adverso frecuente: esto puede afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- Síndrome de Stevens-Johnson, que puede aparecer como máculas de aspecto rojizo o manchas circulares, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, y puede ir precedido de fiebre y síntomas similares a la gripe. Este efecto adverso es raro: puede afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas.
- Cambios en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del QTc), como latidos rápidos o irregulares, mareos, aturdimiento, molestias en el pecho, falta de aliento y desmayos. Este efecto secundario es poco frecuente: puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas.
- Si usted nota los ojos llorosos, sensibilidad a la luz, dolor de ojos, enrojecimiento de los ojos o cambios en la visión. Este efecto es poco frecuente: puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas.
- Un trastorno en la sangre llamado anemia aplásica, en el que la médula ósea deja de producir nuevas células de la sangre – los signos que sugieren este trastorno en la sangre pueden incluir fiebre persistente, moretones o sangrados más fácilmente, aumento del cansancio y una disminución de su capacidad para combatir infecciones. Este efecto adverso es raro: puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas.
- Una afección en la que el corazón al latir no bombea suficiente sangre fuera del corazón tan bien como debería, lo que podría provocar dificultad para respirar, cansancio e hinchazón de los tobillos (sugierentes de insuficiencia cardíaca o fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida).

Informe inmediatamente a su médico si nota el efecto adverso grave anterior.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Diarrea - puede aparecer de forma intermitente durante el tratamiento. Informe a su médico si la diarrea no desaparece o si se agrava.
- Problemas de la piel y de las uñas - entre cuyos signos se encuentran dolor, picor, piel seca, erupción cutánea y enrojecimiento alrededor de las uñas de las manos. Esto es más probable en zonas expuestas al sol. La aplicación regular de cremas hidratantes sobre su piel y uñas puede ayudar a mejorar esto. Informe a su médico si sus problemas de piel o uñas empeoran.
- Estomatitis: inflamación del recubrimiento interno de la boca o la formación de úlceras en la boca.
- Pérdida de apetito.
- Reducción en el número de células sanguíneas blancas (leucocitos, linfocitos o neutrófilos).
- Reducción del número de plaquetas en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Sangrado de la nariz (epistaxis).
- Debilitamiento del cabello (alopecia).
- Ronchas (urticaria) - manchas elevadas que pican en cualquier parte de la piel, que pueden ser de color rosa o rojo y de forma redonda. Informe a su médico si nota este efecto adverso.
- Síndrome mano-pie – puede incluir enrojecimiento, hinchazón, sensación de hormigueo o ardor con agrietamiento de la piel en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies.
- Aumento de una sustancia en la sangre llamada creatinina (producida por su cuerpo y eliminada por el riñón).
- Resultados anormales en los análisis de sangre relacionados con la creatinfosfoquinasa en sangre (una enzima que se libera en la sangre cuando se daña el músculo).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Lesiones diana, que son reacciones cutáneas con aspecto de anillos (que sugieren Eritema multiforme).
- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel. Esto puede dar la apariencia de moretones o enrojecimiento de la piel que no pierde el color cuando se presiona (no desaparecen).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Inflamación del músculo que puede provocar dolor o debilidad muscular

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TAGRISSO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la lámina del blíster y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si el envase está dañado o muestra signos de manipulación. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TAGRISSO

- El principio activo es osimertinib (como mesilato). Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene 40 mg de osimertinib. Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene 80 mg de osimertinib.
- Los demás componentes (excipientes) son manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa con baja sustitución, estearil fumarato sódico, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro (ver sección 2 “TAGRISSO contiene sodio”).

Aspecto de TAGRISSO y contenido del envase

TAGRISSO 40 mg se suministra como comprimidos de color beige, recubiertos con película, redondos y biconvexos, marcados con “AZ” y “40” en una cara y lisos en la otra.

TAGRISSO 80 mg se suministra como comprimidos de color beige, recubiertos con película, ovalados y biconvexos, marcados con “AZ” y “80” en una cara y lisos en la otra.

TAGRISSO se suministra en blísteres que contienen 30 x 1 comprimidos recubiertos, acondicionados en envases, conteniendo 3 blísteres de 10 comprimidos cada uno.

TAGRISSO se suministra en blísteres que contienen 28 x 1 comprimidos recubiertos, acondicionados en envases, conteniendo 4 blísteres de 7 comprimidos cada uno.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 80 90 34100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.