

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAGRISSO comprimidos recubiertos Osimertinib 40 mg

TAGRISSO comprimidos recubiertos Osimertinib 80 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TAGRISSO 40 mg en comprimidos

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

TAGRISSO 80 mg comprimidos

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. INFORMACIÓN CLÍNICA**4.1 Indicaciones terapéuticas**

TAGRISSO (Osimertinib) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad haya progresado durante o después de una terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) del Receptor del factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) y que sean portadores de la mutación T790M en el EGFR.

PÁGINA 2/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento con TAGRISSO lo debiera iniciar un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Al momento de considerar el uso de TAGRISSO como tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es necesario determinar el estado de la mutación T790M del EGFR en muestras tumorales. El estado de la mutación T790M del EGFR se debiera determinar usando un método de análisis validado (ver la sección 4.4)

Posología

La dosis recomendada de TAGRISSO es de 80 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de TAGRISSO, ésta debiera administrarse inmediatamente cuando lo recuerde, dentro de las primeras 12 horas de olvidada la dosis. En caso contrario, el paciente debe continuar con el esquema terapéutico establecido.

TAGRISSO se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Sobre la base de la seguridad y tolerabilidad individual, es posible que sea necesario interrumpir la administración y/o disminuir la dosis. Si es necesario reducir la dosis de TAGRISSO, se debiera disminuir a 40 mg una vez al día.

En la Tabla 1 se entregan pautas para la reducción de la dosis en caso de reacciones adversas tóxicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Tabla 1. Modificaciones a la dosis recomendada de TAGRISSO

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
<i>Pulmón</i>	ILD/neumonitis	Discontinuar TAGRISSO permanentemente
<i>Corazón</i>	Intervalo QTc mayor a 500 ms en al menos 2 diferentes ECGs	Suspender TAGRISSO hasta que el intervalo QTc sea < 481 ms o regrese al valor basal si el QTc basal es ≥ 481 ms, entonces reiniciar con una dosis reducida (40 mg)
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia seria	Discontinuar TAGRISSO permanentemente
<i>Otro</i>	Reacción adversa de Grado 3 o mayor	Suspender TAGRISSO durante un tiempo máximo de 3 semanas
	Si la reacción adversa de Grado 3 o mayor mejora a Grado 0 –2 después de suspender TAGRISSO por un máximo de 3 semanas	Es posible reiniciar la administración de TAGRISSO utilizando la misma dosis (80 mg) o una dosis más baja (40 mg)
	Reacción adversa de Grado 3 o mayor que no mejora a Grado 0 – 2 después de un máximo de 3 semanas	Discontinuar permanentemente TAGRISSO

^a Nota: Intensidad de los eventos adversos clínicos clasificados en grados utilizando los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0. ECGs: Electrocardiogramas; QTc: intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Poblaciones especiales de pacientes

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis, de acuerdo a la edad, peso corporal, sexo, etnia y hábito de fumar (ver la sección 5.2).

Pacientes pediátricos y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad no afecta la exposición a Osimertinib y, por lo tanto, este medicamento se puede utilizar en adultos sin considerar la edad.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos que evalúen de manera específica el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Osimertinib. Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq al Límite Superior Normal (ULN) y Aspartato aminotransferasa (AST) $>$ ULN o bilirrubina total entre 1,0 y 1,5 veces el ULN y cualquier valor de AST) o con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis adecuada de TAGRISSO a utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver la sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos que evalúen de manera específica el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Osimertinib. No se recomienda realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. La seguridad y eficacia de TAGRISSO no se ha establecido en pacientes con enfermedad

PÁGINA 5/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

renal terminal [clearance de creatinina (CLcr) < 15 mL/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault] o sometidos a diálisis. En pacientes con enfermedad renal terminal, el tratamiento se debiera realizar con precaución (ver la sección 5.2).

Método de administración

Este medicamento se administra por vía oral. El comprimido debe tragarse entero con agua. No se debiera triturar, partir ni masticar.

Si el paciente no puede tragar el comprimido, éste se puede dispersar en 50 mL de agua sin gas. El comprimido se debe dejar caer en el agua sin trituirarlo, agitando hasta dispersión y tragar inmediatamente. Agregar la misma cantidad de agua al vaso para tener la seguridad de que no queden residuos y entonces beberla. No se deben utilizar otros líquidos.

Si es necesario administrar el medicamento vía sonda nasogástrica se debe seguir el mismo procedimiento anterior, pero usando 15 mL de agua para la dispersión inicial y 15 mL para el enjuague del residuo. Los 30 mL resultantes de líquido se deben administrar de acuerdo con las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica, con un adecuado enjuague con agua. La dispersión y los residuos se debieran administrar dentro de los 30 minutos posteriores a la adición del comprimido al agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La Hierba de San Juan no se debiera utilizar junto con TAGRISSO (ver la sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Al momento de considerar el uso de TAGRISSO, como tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estado de la mutación

PÁGINA 6/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

T790M del EGFR. Se debe realizar un análisis validado utilizando ya sea el ADN tumoral derivado de una muestra tisular o el ADN tumoral circulante (ctADN) obtenido de una muestra plasmática.

Para la determinación del estado de mutación T790M del EFGR sólo se debieran utilizar métodos de análisis robustos, confiables y sensibles con demostrada utilidad. (ver sección 5.1)

La positividad para la mutación T790M a partir del tejido o plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO. Sin embargo, si se analiza el plasma (ctADN) y el resultado es negativo, se recomienda analizar el tejido tumoral siempre que sea posible, debido a la posibilidad de que se obtenga un resultado falso negativo en el análisis del plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

En los estudios clínicos se ha observado Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD) o bien reacciones adversas tipo ILD (por ejemplo, neumonitis) severas, potencialmente mortales o con resultado de muerte en pacientes tratados con TAGRISSO. La mayoría de los casos mejoraron o se resolvieron con la interrupción del tratamiento. Los pacientes con antecedentes médicos de ILD, ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que requirieron tratamiento con corticoides o con alguna evidencia de ILD clínicamente activa fueron excluidos de los estudios clínicos (ver la sección 4.8).

ILD o las reacciones adversas tipo ILD (por ejemplo, neumonitis) se informaron en un 3,5% y resultaron en el fallecimiento del paciente en 0,6% (n=5) de los 833 pacientes que recibieron TAGRISSO en los estudios AURA.

La incidencia de ILD fue de 8,2% en pacientes de la etnia japonesa, 1,9% en pacientes asiáticos no japoneses y 2,9 en pacientes no asiáticos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de ILD o reacciones adversas tipo ILD fue de 2,7 meses.

PÁGINA 7/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Se recomienda suspender TAGRISSO e investigar de inmediato a todos los pacientes que presenten empeoramiento de los síntomas respiratorios (por ejemplo: disnea, tos y fiebre), ya que podrían tener una ILD. Se debe discontinuar permanentemente TAGRISSO si se confirma la presencia de una ILD.

Prolongación del intervalo QTc

De los 833 pacientes participantes en los estudios AURA tratados con 80 mg de TAGRISSO se observó que un 0,7% de los pacientes (n=6) presentaban un QTc mayor a 500 ms, y 2,9% de los pacientes (n=24) presentaban un aumento mayor a 60 ms respecto del QTc basal. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un aumento dependiente de la concentración en la prolongación del intervalo QTc. En los estudios AURA, no se informaron arritmias relacionadas con el intervalo QTc (ver la 5.1).

Siempre que resulte posible, se debiera evitar el uso de TAGRISSO en pacientes con síndrome congénito del intervalo QT prolongado. Se debiera considerar el control periódico con electrocardiogramas (ECGs) y análisis de electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones en los niveles de electrolitos o en aquellos que están tomando medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QTc. Se debiera suspender el tratamiento con TAGRISSO en pacientes que presenten un intervalo QTc mayor a 500 ms en al menos 2 ECGs diferentes, hasta que el intervalo QTc sea menor a 481 ms o regrese al valor basal si éste es mayor o igual a 481 ms, luego reanudar la administración de TAGRISSO utilizando una dosis reducida, tal como se describe en la Tabla 1. Discontinuar en forma permanente TAGRISSO en pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de los siguientes: torsada de punta, taquicardia polimórfica ventricular, signos/síntomas de arritmia seria.

Cambios en la contractibilidad cardíaca

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

En todos los estudios clínicos, un 4,0% (26/655) de los pacientes tratados con TAGRISSO que contaban con determinaciones basales y al menos un seguimiento respecto de los valores de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) presentaron disminuciones mayores o iguales al 10% y una caída por debajo del 50% en la (LVEF). Basado en los datos clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractibilidad cardíaca y TAGRISSO. En pacientes que presentan factores de riesgo cardíaco y aquellos con enfermedades que pueden afectar la LVEF se debiera considerar un seguimiento cardíaco, incluyendo una determinación de la LVEF al inicio (basal) y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos de importancia durante el tratamiento se debiera considerar un seguimiento cardíaco, incluyendo una determinación de la LVEF.

Queratitis

En los estudios AURA, un 0,7% (n=6) de los 833 pacientes tratados con TAGRISSO presentó queratitis. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugerentes de queratitis tal como un episodio agudo o empeoramiento de la inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos debieran derivarse inmediatamente a un médico oftalmólogo (ver la sección 4.2, Tabla 1).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la exposición a Osimertinib. Es posible que este medicamento aumente la exposición a sustratos de la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP).

Ingredientes activos que podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de Osimertinib

PÁGINA 9/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de Fase I de Osimertinib se realiza principalmente a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio clínico acerca de la farmacocinética realizado en pacientes, la administración concomitante de 200 mg de Itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente de CYP3A4), no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a Osimertinib (el área bajo la curva [AUC] aumentó en un 24% (CI del 90%: 15; 35) y la C_{max} disminuyó en -20% (CI del 90%: -27; -13). Por lo tanto, no es probable que los inhibidores CYP3A4 afecten la exposición a Osimertinib.

Ingredientes activos que podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de Osimertinib

En un estudio clínico sobre farmacocinética en pacientes, el AUC en el estado estacionario de osimertinib se redujo en un 78% con la administración concomitante de rifampicina (600 mg diarios durante 21 días). Del mismo modo, 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 fuertes de CYP3A (por ejemplo, fenitoína, rifampicina y carbamazepina) con TAGRISSO. Es posible que los inductores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, bosentan, efavirenz, etavirina, modafinil) también disminuyan la exposición a osimertinib, por lo que se debieran utilizar con precaución o evitarse cuando sea factible. No se dispone de datos clínicos para recomendar un ajuste a la dosis de TAGRISSO. Está contraindicado el uso concomitante de la Hierba de San Juan (ver la sección 4.3).

Efecto de los ingredientes activos reductores del ácido gástrico sobre Osimertinib

En un estudio farmacocinético clínico, la co-administración de Omeprazol no resultó en cambios clínicamente importantes en la exposición a Osimertinib. Los agentes modificadores del pH gástrico se pueden usar sin restricciones de manera concomitante con TAGRISSO.

Ingredientes activos cuyas concentraciones plasmáticas podrían verse alteradas por TAGRISSO

PÁGINA 10/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Sobre la base de los estudios *in vitro*, Osimertinib se comporta como un inhibidor competitivo de los transportadores de la BCRP.

En un estudio farmacocinético clínico, la co-administración de TAGRISSO con Rosuvastatina (sustrato sensible de la BCRP) aumentó el AUC y la C_{max} de Rosuvastatina en un 35% (CI del 90%: 15, 57) y 72% (CI del 90%: 15, 57), respectivamente. Los pacientes que toman de manera concomitante medicamentos cuyos procesos de disposición dependen de la BCRP y que tienen un índice terapéutico estrecho, debieran ser sometidos a un riguroso seguimiento para detectar signos de un cambio de tolerabilidad al medicamento concomitante como resultado de un aumento en la exposición mientras reciben TAGRISSO. En un estudio de farmacocinética clínica, la administración concomitante de TAGRISSO con Simvastatina (sustrato sensible de CYP3A4) disminuyó el AUC y la C_{max} de Simvastatina en -9% (CI del 90%: -23, 8) y -23% (CI del 90% -37, -6), respectivamente. Estos cambios son pequeños y es muy poco probable que sean clínicamente significativos. Es improbable que ocurran interacciones farmacocinéticas clínicas con los sustratos de CYP3A4. No se han estudiado las interacciones enzimáticas reguladas por el Receptor X de Pregnano (PXR) salvo aquellas en las que participa CYP3A4. No se puede excluir el riesgo de que disminuya la exposición a los anticonceptivos hormonales.

4.6 Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debiera aconsejar a las mujeres en edad fértil respecto a evitar quedar embarazadas mientras reciben TAGRISSO. Así como también se debiera recomendar a los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante los siguientes períodos después de completado el tratamiento con este medicamento: al menos 2 meses para las mujeres y 4 meses para los varones. No se puede excluir el riesgo de que disminuya la exposición a los anticonceptivos hormonales.

PÁGINA 11/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Embarazo

Existe una limitada cantidad de datos o ausencia de ellos acerca del uso de TAGRISSO en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado toxicidad a nivel reproductivo (ver la sección 5.3). Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos preclínicos es posible que TAGRISSO cause daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad a nivel reproductivo (embriotoxicidad, crecimiento fetal reducido y muerte neonatal) con exposiciones similares a aquellas previstas en seres humanos (ver la sección 5.3). **No se recomienda el uso de TAGRISSO durante el embarazo ni tampoco en mujeres fértiles que no estén usando un método anticonceptivo. Durante el embarazo no se debe usar TAGRISSO, a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con osimertinib.**

Lactancia

Existe insuficiente información acerca de la excreción de Osimertinib o sus metabolitos en la leche materna. Sin embargo, Osimertinib y sus metabolitos se detectaron en crías lactantes y se observaron efectos adversos que afectaron el crecimiento de las crías y la supervivencia de las mismas (ver la sección 5.3). No se puede excluir un riesgo para los lactantes. Durante el tratamiento con TAGRISSO se debiera suspender la lactancia materna.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca del efecto de TAGRISSO sobre la fertilidad en seres humanos. Los resultados provenientes de estudios en animales han demostrado que Osimertinib afecta los órganos reproductivos de machos y hembras y podría producir alteraciones de la fertilidad (ver la sección 5.3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

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

4.8 Efectos no deseados

Resumen general del perfil de seguridad

Estudios realizados en pacientes con NSCLC, positivos para la mutación T790M del EGFR, tratados previamente con un Inhibidor de la Tirosina quinasa (TKI) del EGFR.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO en 690 pacientes NSCLC, positivos para la mutación T790M del EGFR, quienes recibieron terapia previa con TKI para el EGFR. Estos pacientes recibieron una dosis diaria de 80 mg de TAGRISSO, en un estudio aleatorizado de Fase 3 (AURA3, sólo como tratamiento de segunda línea) y en 2 estudios con grupo único (AURAex (de extensión) y AURA2, como tratamiento de segunda línea o mayor) (ver la sección 5.1). En el estudio AURA3, la mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del grupo que recibió TAGRISSO (n=279) y 4,2 meses para aquellos del grupo que recibió quimioterapia. La mayoría de los pacientes de los estudios combinados de Fase 2 habían recibido con anterioridad varios tratamientos: un 68% había recibido previamente al menos 2 regímenes de tratamiento y un 46% tres o más líneas de tratamiento. Además de la terapia con TKI del EGFR, aproximadamente dos tercios (63%) de los pacientes habían recibido quimioterapia basada en platino. La mediana de la duración total del tratamiento del estudio en AURAex y AURA2 fue de 13 meses (n=411).

La mayor parte de las reacciones adversas fueron de Grado 1 o 2. Las reacciones adversas medicamentosas (ADRs) informadas con mayor frecuencia fueron diarrea (44%) y exantema (41%). Los eventos adversos de Grado 3 y Grado 4 observados en ambos estudios fueron 26% y 2%, respectivamente. En pacientes tratados con 80 mg diarios de TAGRISSO hubo

PÁGINA 13/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

reducción de la dosis de un 2,3% de los pacientes debido a reacciones adversas. Un 6,5% de los pacientes discontinuaron debido a reacciones adversas o a resultados anormales en los parámetros de laboratorio.

Los pacientes con antecedentes médicos de ILD, ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que requirieron tratamiento con corticoides o con alguna evidencia de ILD clínicamente activa fueron excluidos de los estudios. Los pacientes con alteraciones clínicamente importantes en el ritmo y conducción, medidos a través de un electrocardiograma (ECG) en reposo (por ejemplo, intervalo QTC mayor a 470 ms) fueron excluidos de estos estudios. En la selección y, cada 12 semanas, a partir de ese momento se evaluó la LVEF.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 2 las reacciones adversas se asignaron, cuando fue posible, a las categorías de frecuencia sobre la base de la incidencia reportada de eventos adversos comparables, en un conjunto de datos combinados provenientes de 690 pacientes tratados previamente, positivos para la mutación T790M del EGFR, y que recibieron TAGRISSO en una dosis diaria de 80 mg en los estudios AURA3, AURAex y AURA2.

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y sistemas (SOC) del MedDRA. Dentro de cada clasificación por órgano y sistemas, las reacciones adversas medicamentosas se clasifican por frecuencia, colocando primero las reacciones más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas medicamentosas se presentan en orden decreciente de seriedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10\%$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no se puede establecer a partir de los datos disponibles).

PÁGINA 14/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

En la Tabla 2 se entrega un resumen de las reacciones adversas provenientes de los estudios AURAex (Fase 2), AURA2 y AURA3 observadas en pacientes que recibieron al menos una dosis de TAGRISSO.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios AURA^a

SOC del MedDRA	Término del MedDRA	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grado según los CTCAE) ^b	Frecuencia de grado 3 o mayor según los CTCAE
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial ^c	Frecuente (3,2%) ^d	1,3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (44%)	1,0%
	Estomatitis	Muy frecuente (15%)	0%
Trastornos oculares	Queratitis ^e	Poco frecuente (0,9%)	0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash ^f	Muy frecuente (41%)	0,7%
	Piel seca ^g	Muy frecuente (29%)	0%
	Paroniquia ^h	Muy frecuente (27%)	0%
	Prurito ⁱ	Muy frecuente (15%)	0%
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QTc ^j	Poco frecuente (0,7%)	
Hallazgos basados en los resultados del análisis, presentados como cambios en los grados según los CTCAE)	Disminución en el recuento de plaquetas ^k	Muy frecuente (54%)	2,1%
	Disminución de leucocitos ^k	Muy frecuente (66%)	2,4%
	Disminución de neutrófilos ^k	Muy frecuente (32%)	4,3%

^a Los datos de los estudios de Fase 3 (AURA3) y de Fase 2 (AURAex y AURA2) son acumulativos; se resumen sólo los eventos ocurridos en pacientes que recibieron al menos una dosis de TAGRISSO.

^b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.

^c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

^d Se informaron 4 eventos de grado 5 (con consecuencias fatales) según los CTCAE.

^e Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis puntiforme, erosión de la córnea, defecto del epitelio de la córnea, defecto de la córnea.

PÁGINA 15/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

^f Incluye casos informados dentro de los términos agrupados para los AEs de exantema: exantema, exantema generalizado, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pustular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.

^g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras de la piel, xerosis, eczema.

^h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, lecho ungueal sensible a la palpación, decoloración de la uña, trastornos de las uñas, toxicidad ungueal, distrofia ungueal, infección de la uña, estriación ungueal, onicoclasia, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

^j Representa la incidencia de pacientes que presentan una prolongación del intervalo QTcF > 500 ms.

^k Representa la incidencia de los resultados de laboratorio clínico, no de los eventos adversos informados.

Tabla 3. ADRs en el estudio AURA3^a

MedDRA SOC	Frecuencia general con TAGRISSO (N=279)		Frecuencia general con quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N=136)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido del MedDRA				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Enfermedad pulmonar intersticial ^{b,c}	3,6	0,4	0,7	0,7
Trastornos oculares				
Queratitis ^d	1,1	0	0,7	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1,1	11	1,5
Estomatitis	15	0	15	1,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^e	34	0,7	5,9	0
Piel seca ^f	23	0	4,4	0
Paroniquia ^g	22	0	1,5	0
Prurito ^h	13	0	5,1	0
Exploraciones complementarias				
Prolongación del intervalo QTc ⁱ	1,4	0	0,7	0
(Hallazgos basado en los resultados presentados como cambios en los grados según los CTCAE)				

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Disminución del recuento de plaquetas ^j	46	0,7	48	7,4
Disminución del recuento del leucocitos ^j	61	1,1	75	5,3
Disminución del recuento de neutrófilos ^j	27	2,2	49	12

- ^a Los datos del estudio AURA3 son acumulativos; se resumen sólo los eventos ocurridos en pacientes que recibieron al menos una dosis de TAGRISSO.
- ^b Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.
- ^c Se informó 1 evento de grado 5 (con consecuencias fatales) según los CTCAE.
- ^d Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis puntiforme, erosión de la córnea, defecto del epitelio de la córnea, defecto de la córnea.
- ^e Incluye casos informados dentro de los términos agrupados para los AEs de exantema: exantema, exantema generalizado, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pustular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.
- ^f Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras de la piel, xerosis, eczema.
- ^g Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: trastornos de las uñas, trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, lecho ungueal sensible a la palpación, decoloración de la uña, trastornos de las uñas, distrofia ungueal, infección de la uña, estriación ungueal, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^h Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.
- ⁱ Representa la incidencia de pacientes que presentan una prolongación del intervalo QTcF > 500 ms.
- ^j Representa la incidencia de los resultados de laboratorio clínico, no de los eventos adversos informados.

Los resultados de seguridad en los estudios de Fase 2, AURAex y AURA2 fueron en general consistentes con aquellos observados en el grupo que recibió TAGRISSO en el estudio AURA3. No se observaron otros efectos secundarios ni toxicidades no previstas y los eventos adversos se ordenaron de acuerdo con el tipo, severidad y frecuencia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

En los estudios AURA, la incidencia de ILD fue de 8,2% en pacientes de la etnia japonesa, 1,9% en pacientes asiáticos no japoneses y 2,4 % en pacientes no asiáticos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la ILD o de reacciones adversas tipo ILD fue de 2,8 meses (ver la sección 4.4).

Prolongación del intervalo QTc

PÁGINA 17/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

De los 833 pacientes participantes en los estudios AURA tratados con 80 mg de TAGRISSO se observó que un 0,7% de los pacientes (n=6) presentaban un QTc mayor a 500 ms, y 2,9% de los pacientes (n=24) presentaban un aumento mayor a 60 ms respecto del QTc basal. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo un incremento, dependiente de la concentración en la prolongación del intervalo QTc. En los estudios AURA no se informaron eventos relacionadas con el intervalo QTc (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Efectos gastrointestinales

En los estudios AURA se informó diarrea en el 43,5% de los pacientes, de los cuales 36,8% fueron de Grado 1, 5,5% de Grado 2 y 1,0% de Grado 3; no se informaron eventos de Grado 4 ni de Grado 5. Se requirió una reducción de la dosis en el 0,3% de los pacientes y una interrupción de la dosis en el 0,7%. Un (1) evento (0,1%) condujo a la discontinuación del tratamiento. En AURA3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los eventos fue de 22 días y la mediana de la duración de los eventos de Grado 2 fue de 5,5 días.

Poblaciones especiales

Adultos Mayores

En AURA3 (N=279), un 41 % de los pacientes tenía 65 años o más de edad, de los cuales el 15% tenía 75 años de edad o más. Comparado con sujetos más jóvenes (< 65), un número más alto de sujetos \geq 65 años de edad había informado reacciones adversas conducentes a modificaciones (interrupciones o reducciones) de la dosis del medicamento del estudio (5,3 % versus 4,2 %). Los tipos de eventos adversos informados fueron similares, independiente de la edad. Los pacientes de edad avanzada informaron más reacciones adversas de Grado 3 o superior comparado con los pacientes más jóvenes (5,3 % versus 2,4 %). En general no se observaron diferencias entre estos sujetos y sujetos más jóvenes. Se observó un patrón consistente en los resultados de seguridad y eficacia en el análisis de los estudios AURA de

PÁGINA 18/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Fase 2.

Informe de reacciones adversas sospechosas

Es importante informar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización de comercialización del medicamento, lo que permite continuar con el seguimiento del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud informar cualquier reacción adversa sospechosa a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos de TAGRISSO, un número limitado de pacientes recibieron dosis diarias del medicamento de hasta 240 mg sin que se observaran toxicidades limitantes de la dosis. En estos estudios, los pacientes que fueron tratados con dosis diarias de 160 y 240 mg de TAGRISSO presentaron un aumento en la frecuencia y severidad de algunos eventos adversos habituales inducidos por la inhibición del EGFR (principalmente diarrea y exantema) comparado con la dosis de 80 mg.

Existe escasa experiencia con sobredosis accidentales en seres humanos. Todos los casos fueron incidentes aislados de pacientes que tomaron una dosis diaria adicional de TAGRISSO por error, sin que se produjera ninguna consecuencia clínica.

No existe un tratamiento específico en el caso de una sobredosis de TAGRISSO.

En caso de sospecha de una sobredosis se debe suspender la administración de TAGRISSO e iniciar in tratamiento sintomático.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa;
Código ATC: L01XE35.

Mecanismo de Acción

El Osimertinib es un inhibidor de la Tirosina Kinasa (TKI). Este medicamento que se administra por vía oral es un potente inhibidor selectivo e irreversible de mutaciones sensibilizantes albergadas en la EFGR y de la mutación T790M de resistencia a TKI.

Efectos farmacodinámicos

Estudios *in vitro* han demostrado que Osimertinib posee una alta potencia y actividad inhibitoria contra el EGFR en líneas celulares de NSCLC con mutación sensibilizante en el EGFR y con la mutación T790M (IC_{50s} aparente entre 6 nM y 54 nM contra fosfo-EGFR).

Esto conduce a una inhibición del crecimiento celular, mientras que muestra una actividad contra EGFR significativamente menor en líneas celulares wild-type (IC_{50s} aparente entre 480 nM y 1,9 µM contra fosfo-EGFR). La administración oral *in vivo* de Osimertinib causó una reducción del tumor tanto en modelos tumorales de pulmón de ratones transgénicos como en xenógrafos de NSCLC con EGRFm y T790M.

Sobre la base de un análisis exposición-dosis en el rango de dosis entre 20 mg (0,25 veces la dosis recomendada) y 240 mg (3 veces la dosis recomendada), no se identificó para Osimertinib ninguna relación en cuanto a la eficacia aparente (tasa de respuesta objetiva (ORR), duración de la respuesta (DoR) y Supervivencia libre de Progresión (PFS). En el mismo rango de dosis, el aumento en la exposición condujo a un incremento en la

PÁGINA 20/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

probabilidad de reacciones adversas, específicamente exantema, diarrea e ILD.

Electrofisiología cardíaca

El potencial de TAGRISSO para prolongar el intervalo QTc se determinó en 210 pacientes que recibieron 80 mg diarios de Osimertinib en AURA2. Se obtuvo una serie de ECGs luego de una dosis única y en el estado estacionario que permitieron evaluar el efecto de Osimertinib sobre los intervalos QTc. Un análisis farmacocinético con TAGRISSO predijo, con una dosis de 80 mg, una prolongación del intervalo QTc relacionada con la dosis, de 14 ms, con un límite superior de 16 ms (CI del 90 %).

Eficacia y seguridad clínicas

Pacientes con NSCLC, tratados previamente y positivos para T790M en el Estudio AURA3

En un estudio de Fase 3, aleatorizado, en régimen abierto y controlado con agente activo (AURA3) se demostró la eficacia y seguridad de TAGRISSO para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad progresó luego de una terapia basada en un TKI-EGFR o después de finalizado el tratamiento con esta última terapia y que posean la mutación T790M. Se exigió que todos los pacientes tuvieran un NSCLC con mutación positiva T790M del EGFR identificada por medio de un método validado en un laboratorio central antes de la aleatorización. El estado de la mutación T790M se determinó también usando ctADN extraído de una muestra de plasma tomada durante la selección. La principal variable de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS) según lo determinado por el investigador. Las otras variables fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DoR) y la supervivencia global (OS), según lo determinado por el investigador.

Los pacientes fueron aleatorizados en una relación de 2:1 (TAGRISSO (n=279): quimioterapia doble basada en platino (n=140)).

PÁGINA 21/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

La aleatorización se estratificó según la etnia (asiática y no asiática). Los pacientes del grupo con TAGRISSO recibieron 80 mg de este medicamento por vía oral una vez al día hasta intolerancia a la terapia o hasta que el investigador determinara que el paciente ya no estaba obteniendo un beneficio clínico.

La quimioterapia consistió en 500 mg/m² de Pemetrexed con una dosis de Carboplatino para un AUC5 o bien 500 mg/m² de Pemetrexed con 75 mg/m² de cisplatino el Día 1 de cada ciclo de 21 días hasta por 6 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no progresó después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino pudieron recibir terapia de mantención con Pemetrexed (500 mg/m² de pemetrexed el Día 1 de cada ciclo de 21 días). Los sujetos del grupo que recibió quimioterapia y que mostraron una progresión radiológica objetiva (de acuerdo con la evaluación del investigador y confirmada por una revisión independiente centralizada de las imágenes) comenzaron el tratamiento con TAGRISSO.

Los datos demográficos basales y las características de la enfermedad de la población total del estudio fueron: mediana de la edad = 62 años, con ≥ 75 años años de edad (15%), mujeres (64%), raza blanca (32%), asiáticos (65%). Un 68% de los pacientes nunca había fumado, un 100% de los pacientes presentaba un estado funcional según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 o 1. Un 54% de los pacientes presentaba metástasis visceral extratorácica, incluyendo un 34% con metástasis a nivel del SNC (identificada por la existencia basal una lesión a nivel del SNC, antecedentes médicos y/o cirugía previa y/o radioterapia debida a la metástasis en el SNC) y un 23% presentaba metástasis hepática. Un 42 % de los pacientes presentaba enfermedad ósea metastásica.

El estudio AURA3 demostró una mejoría, estadísticamente significativa, en la PFS de los pacientes tratados con TAGRISSO comparado con la quimioterapia. Los resultados de eficacia provenientes del estudio AURA3 según la evaluación del investigador se resume en la Tabla 4 y en la Figura 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la PFS. Al momento de este análisis inicial de la OS, los datos de supervivencia total no se encontraban maduros.

PÁGINA 22/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Tabla 4. Resultados de eficacia provenientes del estudio AURA3 obtenidos mediante evaluación del investigador

Parámetro de eficacia	TAGRISO (N=279)	Quimioterapia (N=140)
Supervivencia libre de progresión		
Número de Eventos (% de madurez)	140 (50)	110 (79)
Mediana, Meses (CI del 95%)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95% CI); valor p	0,30 (0,23; 0,41); valor p < 0,001	
Supervivencia total (OS)¹		
Número de muertes (% de madurez)	69 (24,7)	40 (28,6)
Mediana de la OS, Meses (CI del 95%)	NC (20,5; NC)	NC (20,5; NC)
HR (CI del 95%); valor p	0,72 (0,48; 1,09); valor p = 0,121	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)²		
Número de respuestas, Tasa de respuesta (CI del 95%)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Odds ratio (CI del 95%); valor p	5,4 (3,5; 8,5); valor p < 0,001	
Duración de la respuesta (DoR)²		
Mediana, Meses (CI del 95%)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)
Tasa de control de la enfermedad³		
Número de pacientes con control de la enfermedad Tasa de respuesta (CI del 95%)	260 93% (90, 96)	104 74% (66, 81)
Odds ratio (CI del 95%); valor p	4,8 (2,6; 8,8); valor p < 0,001	

HR = Hazard Ratio (Tasa de riesgos); Odds ratio = tasa de riesgo estimado; CI = intervalo de confianza; NC = no calculable

Todos los resultados de eficacia están basados en la evaluación del investigador según los RECIST.

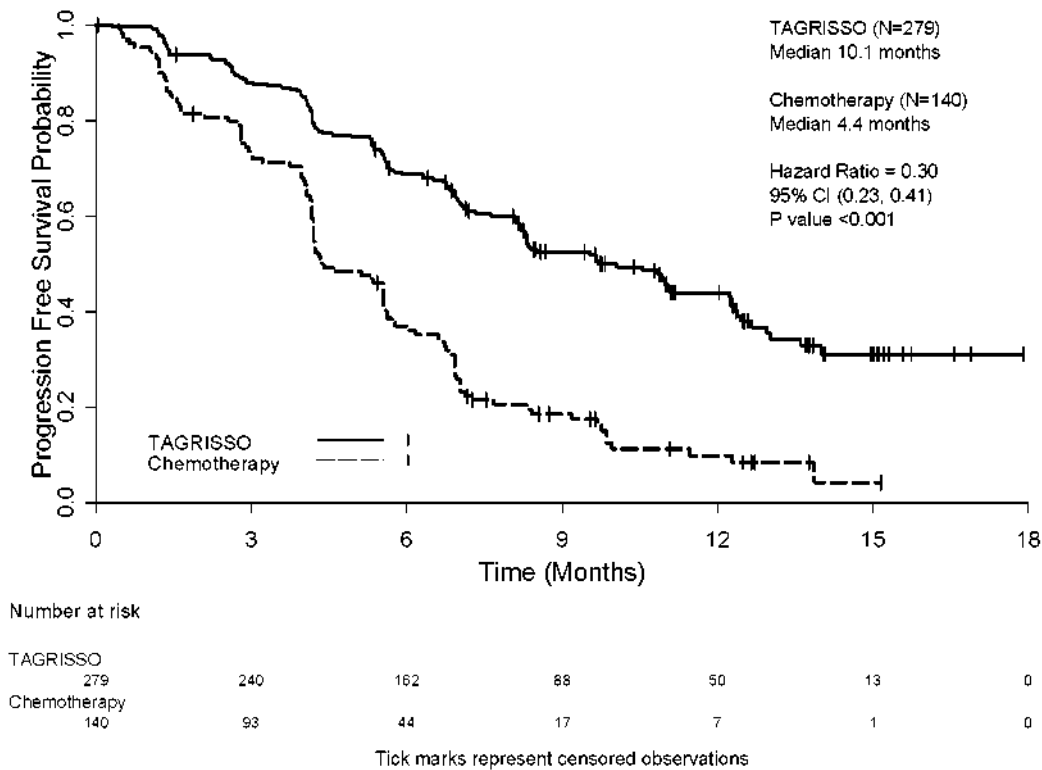
Una HR < 1 favorece a TAGRISSO

- ¹ El primer análisis de la OS se realizó aproximadamente 4 meses después del análisis primario de la PFS. El análisis de la OS no se ajustó para los posibles efectos de confusión del entrecruzamiento (94 [67%] pacientes del grupo con quimioterapia recibió posteriormente tratamiento con Osimertinib).
- ² Los resultados de ORR y DoR por evaluación del investigador concuerdan con aquellos informados a través de una Revisión Centralizada Independiente Cegada (BICR); la ORR mediante evaluación BICR fue de 64,9 % [CI del 95 %: 59,0; 70,5] con Osimertinib y 34,3 % [CI del 95 %: 26,5; 42,8] con quimioterapia; la DoR mediante evaluación BICR fue de 11,2 meses (CI del 95 %: 8,3; NC) con Osimertinib y de 3,1 meses (CI del 95 %: 2,9 ; 4,3) con quimioterapia.
- ³ Conjunto completo de análisis

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión según lo determinado por el investigador en AURA3



Un análisis de la PFS realizado mediante una Revisión Independiente, Central y Ciega (BICR) mostró una mediana de la PFS de 11,0 meses con TAGRISSO comparado con 4,2 meses con quimioterapia. Este análisis demostró un efecto del tratamiento consistente con aquello determinado por el investigador (HR=0,28; CI del 95%: 0,20; 0,38).

PÁGINA 24/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Las mejorías clínicamente significativas en la PFS con HRs menores a 0,50 en favor de pacientes que recibieron TAGRISSO comparado con aquellos que recibieron quimioterapia, se observaron sistemáticamente en todos los subgrupos analizados que fueron definidos previamente, incluyendo la etnia, edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, estado de la metástasis a nivel del SNC al ingreso del estudio, mutación del EGFR (deleciones en el exón 19 y L858R) y duración de la terapia de primera línea con un TKI del EGFR.

Datos de eficacia en metástasis a nivel del SNC en el estudio AURA3

Los pacientes con metástasis cerebral asintomática y estable que no requirieron corticoides durante al menos las 4 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio resultaron elegibles para su aleatorización en el estudio. En la Tabla 5 se entrega un resumen de una evaluación BICR relacionada con la eficacia a nivel del SNC, mediante los criterios RECIST versión 1.1, en el subgrupo de 116/419 (28%) pacientes identificados como portadores de metástasis a nivel del SNC a partir de un escáner basal del cerebro. Independiente del estado de radiación cerebral previa, se observaron respuestas a nivel del SNC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Tabla 5. Eficacia a nivel del SNC mediante una BICR en pacientes con metástasis a nivel del SNC confirmada a través de un escáner basal de cerebro en el estudio AURA3

Parámetro de eficacia	TAGRISSO	Quimioterapia
Tasa de respuesta objetiva a nivel del SNC¹		
Tasa de respuesta a nivel del SNC % (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51, 85)	31% (5/16) (11, 59)
Odds ratio (CI del 95%); valor p	5,1 (1,4; 21); 0,015	
Duración de la respuesta a nivel del SNC²		
Mediana, Meses (CI del 95%)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC, NC)
Tasa de control de la enfermedad a nivel del SNC		
Tasa de control de la enfermedad	87% (65/75) (77, 93)	68% (28/41) (52, 82)
Odds ratio (CI del 95%); valor p	3 (1,2; 7,9); 0,021	
Supervivencia libre de progresión a nivel del SNC³		
Número de eventos (% de madurez)	N=75 19 (25)	N=41 16 (39)
Mediana, Meses (CI del 95%)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95% CI); valor p	0,32 (0,15; 0,69); 0,004	

¹ Tasa de Respuesta Objetiva y Duración de la Respuesta a nivel del SNC determinada a través de los RECIST versión 1.1, utilizando una BICR del SNC en la población evaluable de acuerdo con la respuesta (lesiones medibles a nivel del SNC al inicio [basal] mediante una BICR) n=30 para TAGRISSO y n=16 para la Quimioterapia.

² Basada sólo en pacientes de la población evaluable de acuerdo con la respuesta; DoR definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable \geq 6 semanas)

³ Sobrevida libre de progresión a nivel del SNC determinada mediante los RECIST versión 1.1 utilizando una BICR a nivel del SNC en la población del conjunto completo de análisis (lesiones a nivel del SNC medibles y no medibles al inicio [basal] mediante una BICR) n=75 para TAGRISSO y n=41 para la Quimioterapia.

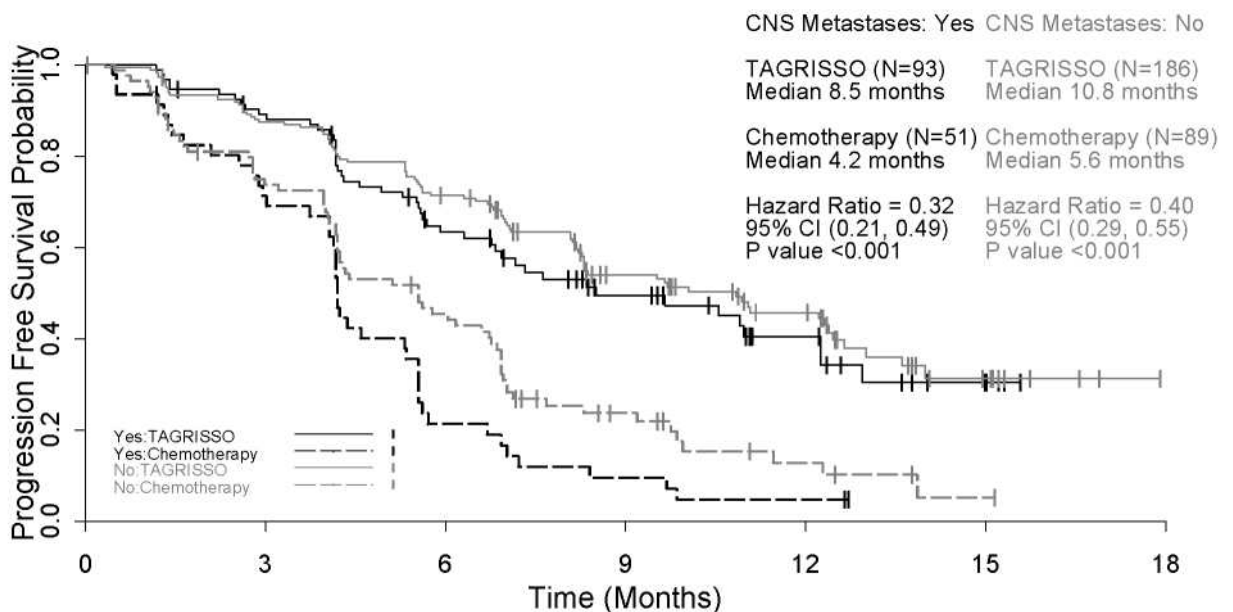
NC = no calculable

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISO COMPRESIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Una HR<1 favorece a TAGRISSO.

En el estudio AURA3 se realizó un análisis de PFS de un subgrupo, previamente especificado al inicio, en base al estado de metástasis a nivel del SNC; el que se muestra en la Figura 2 y Tabla 6.

Figura 2. PFS total por evaluación del investigador, por estado de metástasis a nivel del SNC al ingresar al estudio AURA3, curva de Kaplan-Meier (conjunto completo de análisis)



Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Figura 6. PFS total por metástasis a nivel del SNC al ingresar al estudio AURA3 de acuerdo con la evaluación del investigador (conjunto completo de análisis)

Estado de metástasis a nivel del SNC	Sí		No	
	TAGRISSO N=93	Quimioterapia N=51	TAGRISSO N=186	Quimioterapia N=89
Número de eventos (% de madurez)	48 (52)	42 (82)	92 (50)	68 (76)
Mediana, Meses (CI del 95%)	8,5	4,2	10,8	5,6
	(6,8; 12,3)	(4,1; 5,4)	(8,3; 12,5)	(4,2; 6,8)
HR (CI del 95%); valor p	0,32 (0,21; 0,49); < 0,001		0,40 (0,29; 0,55); < 0,001	

Todos los resultados de eficacia se basan en la evaluación del investigador según los RECIST v1.1
Una HR<1 favorece a TAGRISSO.

El estudio AURA3 demostró una mejoría significativa desde el punto de vista estadístico en la PFS en pacientes que recibieron TAGRISSO comparado con aquellos que recibieron quimioterapia, independiente del estado de metástasis al momento de ingresar al estudio.

TAGRISSO disminuyó la aparición de nuevas metástasis a nivel del SNC (4,7%) comparado con la quimioterapia (14,3%) de acuerdo con la evaluación del investigador según los RECIST versión 1.1.

Resultados informados por el paciente (PRO)

Los síntomas informados por el paciente y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) se recopilaron electrónicamente utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30 y su módulo para cáncer pulmonar (EORTC QLQ-LC13). Este último se aplicó inicialmente una vez a la semana durante las primeras 6 semanas y después cada 3 semanas antes y después de la progresión. El C30 se realizó cada 6 semanas antes y después de la progresión.

PÁGINA 28/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Análisis de los síntomas del cáncer pulmonar

TAGRISSO mejoró los síntomas del cáncer pulmonar informados por el paciente, comparado con la quimioterapia, al demostrar una diferencia clínicamente significativa en el valor medio del cambio respecto del inicio (basal), durante todo el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta 6 meses para los 5 principales síntomas especificados previamente PRO (pérdida del apetito, tos, dolor al pecho, disnea y fatiga) tal como se muestra en la Figura 7.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Tabla 7. Mediciones repetidas para el modelo mixto – Principales síntomas del cáncer pulmonar - valor medio del cambio respecto del valor basal en pacientes que recibieron TAGRISSO comparado con aquellos que recibieron quimioterapia

Grupos	Pérdida del apetito		Tos		Dolor al pecho		Disnea		Fatiga	
	TAGRISSO	Quimioterapia	TAGRISSO	Quimioterapia	TAGRISSO	Quimioterapia	TAGRISSO	Quimioterapia	TAGRISSO	Quimioterapia
	-279	-140	-279	-140	-279	-140	-279	-140	-279	-140
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Valor medio ajustado	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Diferencia estimada	-8,24		-5,53		-5,36		-7,09		-10,39	
(95%CI)	(-12,88; 3,60)		(-8,89; -2,17)		(-8,20; -2,53)		(-9,86; -4,33)		(-14,55; -6,23)	
valor p	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

Diferencias ajustadas medias y estimadas obtenidas a partir del análisis de Mediciones Repetidas para el Modelo Mixto (MMRM). El modelo incluyó al paciente, tratamiento, visita, interacción de tratamiento por visita, puntaje basal del síntoma e interacción del puntaje basal del síntoma por visita; este modelo usó una matriz no estructurada de covarianza.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

HRQL y análisis de la mejoría en la función física

Los pacientes que recibieron TAGRISSO obtuvieron cambios clínicamente significativos \geq 10 puntos en el Cuestionario de estado de salud global y física EORTC-C30 comparado con la quimioterapia, durante el período del estudio, OR del estado de salud global: 2,11 (CI del 95%: 1,24; 3,67, $p = 0,007$); OR del estado físico: 2,79 (CI del 95%: 1,50; 5,46, $p = 0,002$).

Pacientes con NSCLC, tratados previamente y positivos para T790M – Estudios AURAex y AURA2

Se realizaron dos estudios clínicos abiertos, AURAex (cohorte de extensión de Fase 2, (n=201) y AURA2 (n=210) en pacientes con cáncer pulmonar positivo para la mutación T790M del EGFR, cuyas neoplasias progresaron con una o más terapias sistémicas previas, incluyendo un TKI del EGFR. Previo a la administración del medicamento del estudio, todos los pacientes debían presentar la mutación T790M del EGFR identificada mediante un método validado. Esta prueba fue realizada en un laboratorio central. El estado de la mutación T790M se determinó también retrospectivamente usando ctADN extraído de una muestra de plasma obtenida durante la selección. Todos los pacientes recibieron TAGRISSO en una dosis de 80 mg una vez al día. La medida de la variable primaria de eficacia de estos dos estudios clínicos fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) de acuerdo con los RECIST versión 1.1 y evaluado por un BICR. Las variables secundarias incluyeron la Duración de la Respuesta (DoR) y la Sobrevida libre de Progresión (PFS).

Las características basales de la población total del estudio (AURAex y AURA2) fueron las siguientes: mediana de la edad = 63 años, un 13% de los pacientes tenían \geq 75 años de edad, mujeres (68%), raza blanca (36%), asiáticos (60%). Todos los pacientes recibieron al menos una línea previa de terapia. Un 31% (N=129) habían recibido 1 línea previa de terapia (tratamiento sólo con un TKI del EGFR, segunda línea, sin quimioterapia previa), un 69% (N=282) recibió 2 o más líneas previas. Un 72% de los pacientes nunca había fumado, un 100% de los pacientes presentaba un estado funcional según la Organización Mundial de la

PÁGINA 31/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

Salud (OMS) de 0 o 1. Un 59% de los pacientes presentaba metástasis visceral extratorácica, incluyendo un 39% con metástasis a nivel del SNC (identificada por una lesión a nivel del SNC al inicio [basal], antecedentes médicos, y/o cirugía previa y/o radioterapia para tratar la metástasis) y un 29% presentaba metástasis hepática. Un 47 % de los pacientes presentaba enfermedad ósea metastásica. La mediana de la duración del seguimiento de la PFS fue de 12,6 meses.

En los 411 pacientes pre-tratados con mutación positiva T790M del EGFR, la ORR total mediante el BICR fue de 66% (CI del 95%: 61; 71). En pacientes con una respuesta confirmada a través de BICR, la mediana de la DoR fue de 12,5 meses (CI del 95%: 11,1; NE). La mediana de la PFS a través de BICR fue de 11,0 meses (CI del 95%: 9,6; 12,4).

En todos los subgrupos predefinidos que se analizaron, incluyendo la línea de terapia, etnia, edad y región, se observaron tasas de respuesta objetiva mediante BICR por sobre un 50%. La ORR a través de BICR en el estudio AURAex fue de 62% (CI del 95%: 55, 68) y de 70% (CI del 95%: 63, 77) en el estudio AURA2.

En la población evaluable en cuanto a su respuesta, un 85% (223/262) contaba con una respuesta documentada en el primer escáner (6 semanas); un 94% (247/262) contaba con una respuesta documentada en el segundo escáner (12 semanas).

Datos de eficacia obtenidos a partir de los estudios de Fase 2 en metástasis a nivel del SNC (AURAex y AURA2)

Se realizó una evaluación BICR de la eficacia a nivel del SNC, mediante los criterios RECIST versión 1.1, en un subgrupo de 50 (de 411) pacientes identificados como portadores de metástasis medible a nivel del SNC, a partir de un escáner basal del cerebro. Se observó una ORR a nivel del SNC de 54% (27/50 pacientes; CI del 95%: 39,3; 68,2) siendo un 12% de ellas respuestas completas.

PÁGINA 32/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos y pacientes con NSCLC se caracterizaron los parámetros farmacocinéticos de Osimertinib. Sobre la base del análisis farmacocinético de la población, el clearance plasmático aparente de Osimertinib es de 14,2 l/h, el volumen aparente de distribución es de 997 litros y la vida media terminal es de aproximadamente 48 horas. El AUC y la C_{max} aumentaron proporcionalmente con la dosis en el rango de 20 y 240 mg. La administración de Osimertinib una vez al día resulta en una acumulación de aproximadamente 3 veces con exposiciones en el estado estacionario alcanzadas a los 15 días de administración. En el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen habitualmente dentro de un rango de 1,6 veces durante el intervalo de administración de 24 horas.

Absorción

Después de la administración oral de TAGRISSO, las concentraciones plasmáticas máximas de Osimertinib se alcanzan con una mediana (min-max) de la t_{max} de 6 (3-24) horas con varios máximos observados durante las primeras 24 horas en algunos pacientes. La biodisponibilidad absoluta de TAGRISSO es de 70% (CI del 90%: 67, 73). Sobre la base de un estudio clínico de farmacocinética en pacientes que recibieron 80 mg se observó que el alimento no altera la biodisponibilidad de Osimertinib en una magnitud clínicamente importante. El AUC aumenta en un 6% (CI del 90%: -5, 19) y la C_{max} disminuye en -7% (CI del 90%: -19, 6)). En voluntarios sanos que recibieron un comprimido de 80 mg, cuyo pH gástrico aumentó con la administración de omeprazol durante 5 días, la exposición a Osimertinib no se vio afectada (AUC y C_{max} aumentan en 7% y 2%, respectivamente) con un CI del 90% para la tasa de exposición dentro del rango de 80-125%.

Distribución

El valor medio estimado del volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}/F) de Osimertinib es de 997 litros, lo que indica una amplia distribución en los tejidos. La unión *in vitro* de Osimertinib a las proteínas plasmáticas es de 94,7% (con un 5,3% de Osimertinib no

PÁGINA 33/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

enlazado). Se ha demostrado también que Osimertinib se une de manera covalente a las proteínas plasmáticas en ratas y en seres humanos, a la albúmina sérica humana y a los hepatocitos de ratas y de seres humanos.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que Osimertinib es metabolizado principalmente por los citocromos CYP3A4 y CYP3A5. Sobre la base de los estudios *in vitro*, se han identificado dos metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma de especies preclínicas y en seres humanos después de la administración oral de TAGRISSO; AZ7550 mostró un perfil farmacológico similar a TAGRISSO, mientras que AZ5104 mostró una potencia mayor tanto contra el EGFR mutado como contra el EGFR de tipo natural. Ambos metabolitos aparecen lentamente en el plasma de los pacientes después de la administración de TAGRISSO, con una mediana de t_{max} (min-max) de 24 (4-72) y 24 (6-72) horas, respectivamente. En el plasma humano, el medicamento original, Osimertinib, representó un 0,8% y los dos metabolitos contribuyeron con un 0,08% y 0,07% de la radiactividad total, observándose que la mayor parte de la radiactividad se encontraba unida covalentemente a las proteínas plasmáticas. Sobre la base del AUC, la media geométrica de la exposición tanto de AZ5104 como de AZ7550 en el estado estacionario fue aproximadamente un 10% para cada metabolito respecto de la exposición de Osimertinib.

La principal ruta metabólica de Osimertinib fue la oxidación y dealquilación. En muestras combinadas de orina y heces humanas se observaron al menos 12 componentes. De este total, 5 representaban más del 1% de la dosis, de los cuales Osimertinib inalterado, AZ5104 y AZ7550 contabilizaron aproximadamente el 1,9%, 6,6% y 2,7% de la dosis respectivamente, mientras que un aducto de cisteína (M21) y un metabolito desconocido (M25) representaron respectivamente el 1,5% y 1,9% de la dosis.

Sobre la base de los estudios *in vitro*, Osimertinib, en concentraciones clínicamente, relevantes se comporta como un inhibidor competitivo de CYP3A4/5, pero no de CYP 1A2,

PÁGINA 34/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. Sobre la base de los estudios *in vitro*, Osimertinib en concentraciones clínicamente relevantes a nivel hepático no es un inhibidor de UGT1A1 ni de UGT2B7. Es posible que ocurra inhibición intestinal de UGT1A1, aunque se desconoce el efecto clínico.

Eliminación

Después de una dosis oral única de 20 mg, un 67,8% de la dosis fue recuperada en las heces (1,2% como medicamento original), mientras que un 14,2% de la dosis administrada (0,8% como medicamento original) fue encontrado en la orina durante 84 días de muestreo. Osimertinib inalterado representó aproximadamente el 2% del medicamento eliminado con un 0,8% en orina y 1,2% en las heces.

Interacciones con proteínas transportadoras

Los estudios *in vitro* han demostrado que Osimertinib no es un sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3.

En concentraciones clínicamente relevantes, Osimertinib no inhibe *in vitro* a la glicoproteína P, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 ni a MATE2K.

Efectos de Osimertinib sobre P-gp y BCRP

Sobre la base de los estudios *in vitro*, Osimertinib es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), pero es improbable que Osimertinib a dosis clínicas resulte en interacciones clínicas relevantes. Basado en datos *in vitro*, Osimertinib es un inhibidor de BCRP. (Ver ingredientes activos cuyas concentraciones plasmáticas podrían resultar alteradas por TAGRISSO).

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético poblacional (n=1088), no se identificaron relaciones

PÁGINA 35/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

clínicamente significativas entre la exposición prevista en el estado estacionario (AUC_{ss}) y la edad del paciente (rango: 25 a 91 años), sexo (un 65% eran mujeres), etnia (incluyendo la raza blanca, asiática, japonesa, china y pacientes no asiáticos ni de raza blanca) y tabaquismo (fumadores $n=247$, exfumadores $n=329$). El análisis farmacocinético poblacional indicó que el peso corporal resultó ser una co-variable significativa, con un cambio menor al 20% en el AUC_{ss} esperado de Osimertinib en todo el rango de peso corporal entre 89 kg y 43 kg respectivamente (cuantiles 95% a 5%) cuando se compara con el AUC_{ss} para la mediana del peso corporal de 62 kg. Tomando en consideración los valores extremos del peso corporal desde < 43 kg hasta > 89 kg, las proporciones del metabolito AZ5104 fluctuaron entre 11,8% y 9,6%, mientras que para AZ7550 fluctuaron entre 12,8% y 8,1%, respectivamente. Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, la albúmina sérica fue identificada como una co-variable significativa, observándose un cambio entre -15% y +30% en el AUC_{ss} esperado de Osimertinib en todo el rango de la albúmina entre 29 y 46 g/l, respectivamente (cuantiles 95% a 5%) cuando se compara con el AUC_{ss} para el valor mediana de la albúmina basal de 39 g/l. Estos cambios en la exposición debidos a las diferencias en el peso corporal o albúmina basal no se consideran clínicamente significativos.

Insuficiencia hepática

El medicamento Osimertinib se elimina principalmente a través del hígado, y, por lo tanto, es posible que en pacientes con insuficiencia hepática aumente la exposición. No se han realizado estudios farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática. Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, no se ha observado ninguna relación entre los marcadores de la función hepática (ALT, AST, bilirrubina) y la exposición a Osimertinib. El marcador de insuficiencia hepática, albúmina sérica, mostró un efecto sobre la farmacocinética de Osimertinib. En los estudios clínicos realizados, se excluyeron los pacientes con un valor de AST o ALT $> 2,5$ veces el límite superior normal (ULN) o aquellos en que debido a la neoplasia subyacente los valores de los marcadores eran $> 5,0$ veces el

PÁGINA 36/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

ULN o que presentaban una bilirrubina total $> 1,5$ veces el ULN. Sobre la base de un análisis farmacocinético en 104 pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $< \text{ULN}$ y $\text{AST} > \text{ULN}$ o bilirrubina total entre 1,0 y 1,5 veces el ULN y cualquier valor de AST), 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total entre 1,5 veces y 3,0 veces el ULN y cualquier valor de AST) y 972 pacientes con función hepática normal (bilirrubina $\leq \text{ULN}$ y $\text{AST} \leq \text{ULN}$), las exposiciones a Osimertinib fueron similares. No se dispone de datos acerca de pacientes con insuficiencia hepática severa (ver la sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal. Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional en 471 pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [ClCr] de 60 a menos de 90 mL/min), 208 pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr de 30 a menos de 60 mL/min), 5 pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr de 15 a menos de 30 mL/min) y 402 pacientes con función renal normal (≥ 90 mL/min), las exposiciones a Osimertinib fueron similares. Es posible que la insuficiencia renal severa influya en la eliminación de medicamentos que se metabolizan en el hígado. Los pacientes con un ClCr menor a 15 mL/min fueron excluidos de los estudios clínicos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis y mutagénesis

Los principales hallazgos observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas administradas a ratas y perros incluyeron cambios atróficos, inflamatorios y/o degenerativos que afectaron el epitelio de la córnea cambios a nivel del tracto gastrointestinal (incluyendo la lengua), a nivel de la piel y de los tractos reproductivos de machos y hembras. Estos hallazgos se observaron en concentraciones plasmáticas que estaban por debajo de aquellas

PÁGINA 37/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

evidenciadas en pacientes con la dosis terapéutica de 80 mg. Los hallazgos observados después de 1 mes de administración fueron en gran parte reversibles dentro del mes de suspensión de la dosis.

Osimertinib atraviesa la barrera hematoencefálica intacta del mono cynomolgus (administración i.v.), 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.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con TAGRISSO. Este medicamento no causó daño genético en los ensayos *in vitro* ni *in vivo*.

Toxicología en la reproducción

Sobre la base de los estudios realizados en animales, es posible que la administración de TAGRISSO altere la fertilidad en machos. Se observaron cambios degenerativos en los testículos de ratas y perros expuestos a Osimertinib durante ≥ 1 mes y una reducción de la fertilidad en las ratas macho después de la exposición a Osimertinib durante 3 meses. Estos hallazgos se evidenciaron con concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos patológicos a nivel testicular después de 1 mes de administración de Osimertinib fueron reversibles en ratas; sin embargo, no se puede concluir de manera definitiva que estas lesiones en perros sean reversibles.

Sobre la base de los estudios realizados en animales, es posible que la administración de TAGRISSO altere la fertilidad de las hembras. En estudios de toxicidad con dosis repetidas, se observó un aumento de la incidencia de anestros, degeneración del cuerpo lúteo en ovarios y adelgazamiento epitelial en útero y vagina de ratas expuestas durante ≥ 1 mes a TAGRISSO en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos observados en los ovarios después de 1 mes de administración fueron reversibles. En un estudio de fertilidad

PÁGINA 38/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

en ratas hembra, la administración de 20 mg/kg/día de TAGRISSO (equivalente aproximadamente a la dosis clínica, diaria y recomendada de 80 mg) no afectó el ciclo estral ni el número de hembras que llegaron a estar preñadas, pero causó muertes embrionarias tempranas. Estos hallazgos mostraron evidencia de reversibilidad después de 1 mes sin dosis.

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal modificado en ratas, la administración de Osimertinib causó muerte embrionaria al administrar este medicamento a ratas preñadas antes de la implantación embrionaria. Estos efectos se observaron con una dosis tolerada por la madre de 20 mg/kg, donde la exposición resultó equivalente a la dosis recomendada en seres humanos de 80 mg diarios (basado en el AUC total). La exposición con dosis de 20 mg/kg y superiores durante la organogénesis causó una disminución del peso corporal fetal, pero no se observaron efectos adversos en la morfología fetal externa ni de las vísceras. Al administrar Osimertinib a ratas hembra preñadas durante todo el período de gestación y luego durante la lactancia temprana, hubo exposición demostrable a Osimertinib y a sus metabolitos en las crías lactantes, así como también una reducción de la supervivencia y deficiencia en el crecimiento de las crías (con dosis de 20 mg/kg y más).

Distribución en el SNC y regresión del tumor intracraneal *in vivo*

En un estudio en ratas, una dosis única oral de [¹⁴C]-Osimertinib se distribuyó en el cerebro intacto con una tasa máxima sanguínea de 2,2 y con niveles de radiactividad que fueron detectables por más de 21 días. En un estudio PET con microdosis IV, [¹¹C] Osimertinib penetró en la barrera hematoencefálica de cerebros intactos de monos cynomolgus (relación de AUC en cerebro/sangre de 2,62). Después de la administración oral, Osimertinib se distribuyó también en el cerebro intacto de ratas (relación de AUC en cerebro/sangre de 1,8-2,8).

Estos datos son consistentes con las observaciones de la actividad antitumoral de Osimertinib en un modelo preclínico de xenoinjerto de metástasis cerebral intracraneal con mutación del

PÁGINA 39/41

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de Información al Profesional basado en el CDS Doc ID-003564570 v1.0 y en EU SmPC (AURA3) Doc ID-003638429 v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

EGFR en ratón (PC9; exon 19 del); Osimertinib (25 mg/kg/día) demostró una regresión tumoral significativa que se mantuvo durante el período del estudio de 60 días y se asoció con un aumento en la supervivencia de los ratones comparado con los animales control (78% de supervivencia después de 8 semanas para Osimertinib comparado con un 11% en el grupo control).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Los nombres de los excipientes pueden variar dependiendo de la región.

Núcleo del comprimido:

- Manitol
- Celulosa microcristalina
- **Hiprolosa** de baja sustitución
- Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento del comprimido:

- Alcohol polivinílico
- Dióxido de titanio
- Macrogol 3350
- Talco
- Óxido de hierro amarillo
- Óxido de hierro rojo
- Óxido de hierro negro

6.2 Incompatibilidades

Ninguna descrita

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

6.3 Vida Útil

Ver fecha de caducidad impresa en el envase.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C

6.5 Contenido del envase

Contenido: Ver información en envase

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Todo producto sin utilizar o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con la normativa local.