

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TAGRISSO® 40 mg (osimertinib)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	40 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de AL/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASTRAZENECA AB, SÖDERTÄLJE, SUECIA
Fabricante, país:	ASTRAZENECA AB, SÖDERTÄLJE, SUECIA
Número de Registro Sanitario:	M-17-156-L07
Fecha de Inscripción:	3 de noviembre 2017
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Osimertinib (eq. a 47,7 mg de mesilato de osimertinib)	40,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

TAGRISSO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) T790M.

Contraindicaciones:

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

Precauciones:

Evaluación del estado de la mutación del EGFR T790M

Al valorar el uso de TAGRISSO como un tratamiento para el CPNM localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado de la mutación del EGFR T790M. Se debe realizar un test usando, ya sea ADN tumoral obtenido de una muestra de tejido, o ADN tumoral circulante (ADNtc) obtenido a partir de una muestra de plasma.

Sólo se deben usar pruebas robustas, seguras y sensibles, con utilidad demostrada para la

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

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

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

En los ensayos clínicos la enfermedad pulmonar intersticial o reacciones adversas de tipo EPI (p. ej., neumonitis) fueron notificadas en el 3,5% de los 833 pacientes que recibieron TAGRISSO en los estudios AURA, resultando mortales en el 0,6%. La incidencia de EPI fue del 8,2% en pacientes de etnia japonesa, del 1,9% en los pacientes de origen asiático y del 2,9% en los pacientes no asiáticos.

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

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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 AURAex ni en AURA2. Los pacientes con anomalías clínicamente importantes en el ritmo y la conducción, medidos por un electrocardiograma (ECG) en reposo (por ejemplo, intervalo QTc mayor de 470 ms) fueron excluidos de estos estudios (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 ms en al menos 2 ECGs independientes, hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 ms o se recupere el valor basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 ms, luego reiniciar tratamiento con TAGRISSO a una dosis reducida, como se describe en la Tabla 1. Osimertinib debe ser definitivamente suspendido en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de lo siguiente: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

Cambios en la contractilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) mayores o iguales al 10% y un descenso de menos del 50% en el 4,0% (26/655) de los pacientes tratados con TAGRISSO con evaluación basal de la FEVI y al menos un seguimiento. En base a los datos disponibles de los ensayos clínicos, no es posible determinar una relación causal entre los efectos en los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO. 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 cardiaca incluido la evaluación de la FEVI.

Queratitis Se notificó queratitis en el 0,7% (n = 6) de los 833 pacientes tratados con TAGRISSO en los estudios 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.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con CPNM con mutación T790M del EGFR positiva previamente tratados con TKI del EGFR Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a TAGRISSO en 690 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con mutación T790M del ERFG positiva que recibieron tratamiento previo con TKI del EGFR. Estos pacientes recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en un estudio aleatorizado de Fase 3 (AURA3-segunda línea solamente) y 2 estudios de un único brazo (AURAex y AURA2-segunda línea o posterior) (ver sección 5.1). En AURA3, la mediana de duración del tratamiento en estudio fue de 8,1 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO (n = 279) y de 4,2 meses para los pacientes en el brazo de quimioterapia (n = 136). La mayoría de los pacientes en los estudios de fase 2 agrupados estaban altamente pretratados: el 68% había recibido al menos 2 pautas de tratamiento previos y el 46% había recibido 3 o más líneas previas de tratamiento. Además de tratamiento con EGFR-TKI, de forma aproximada dos tercios (63%) de los pacientes habían recibido quimioterapia previa basada en platino. En conjunto, la mediana de duración del tratamiento en estudio en AURAex y AURA2 fue 13 meses (N = 411). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 ó 2 en cuanto a su gravedad. Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (44%) y erupción (41%). La incidencia de los acontecimientos adversos de Grado 3 y Grado 4 en ambos estudios fue del 26% y el 2%, respectivamente. En pacientes tratados con 80 mg de TAGRISSO una vez al día, las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 2,3% de los pacientes. La suspensión por reacciones adversas o anomalías en los parámetros de laboratorio fue del 6,5%.

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 anormalidades clínicamente relevantes en el ritmo y la conducción medida por electrocardiograma en reposo (por ejemplo, intervalo QTc superior a 470 ms) fueron excluidos de estos estudios. Los pacientes fueron evaluados para la FEVI en el screening y después cada 12 semanas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas han sido asignadas a las categorías de frecuencia de la Tabla 2 basadas, cuando es posible, en la incidencia de notificaciones de acontecimientos adversos comparables en un conjunto de datos agrupados de 690 pacientes con mutación T790M del EGFR positiva, previamente tratados, que recibieron TAGRISSO a una dosis de 80 mg diarios en el AURA3, AURAex y AURA 2.

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

Tabla 2. Reacciones adversas comunicadas en los estudios AURAa

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

a Los datos son acumulados a partir del fase 3 (AURA3) y de los estudios Fase 2 (AURA-ex y AURA 2) ; sólo se resumen los acontecimientos en pacientes que recibieron al menos una dosis de TAGRISSO.

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

c Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis. Se notificaron 4 acontecimientos de grado 5 de los CTCAE (mortales).

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

f Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados para los AA de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.

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

h Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho

ungueal, dolor del lecho ungueal, decoloración de las uñas, alteración de las uñas, toxicidad ungueal, distrofia de las uñas, infección de las uñas, estrías en las uñas, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.

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

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

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

Tabla 3. RAMs en el estudio AURA3^a

COS en MedDRA	TAGRISO frecuencia global (N=279)		Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) frecuencia general (N=136)	
Grado NIC	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término Preferente 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				
Erupción ^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 basados en los resultados de los tests presentados como cambios en el grado de los CTCAE)				
Disminución del recuento de plaquetas ^j	46	0,7	48	7,4
Disminución de los leucocitos ^j	61	1,1	75	5,3
Disminución de los neutrófilos ^j	27	2,2	49	12

a Los datos son acumulados a partir del estudio AURA3; sólo se resumen los acontecimientos en pacientes que recibieron al menos una dosis de TAGRISO.

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

c Se notificó 1 acontecimiento de grado 5 CTCAE (mortal).

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

e Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados para los AAs de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.

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

g Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: alteraciones de las uñas, trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, dolor del lecho ungueal, decoloración de las uñas, alteración de las uñas, distrofia de las uñas, infección de las uñas, estrías en las uñas, onicoclasia, onicosis, onicomadrosis, paroniquia.

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

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

j Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

En los estudios AURA, la incidencia de EPI fue del 8,2% en los pacientes japoneses, del 1,9% en los pacientes de etnia asiática no japoneses y del 2,9% en los pacientes no asiáticos. La mediana de tiempo hasta la aparición de EPI o reacciones adversas de tipo EPI fue de 2,8 meses. *Prolongación del intervalo QT* De los 833 pacientes de los estudios AURA tratados con TAGRISSO 80 mg, se encontró que el 0,7% de los pacientes (n=6), presentaban un QTc superior a 500 ms, y el 2,9% de los pacientes (n=24) tenían un aumento del QTc basal superior a 60 ms. Un análisis de farmacocinética 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 AURA

Efectos gastrointestinales

En los estudios AURA, se notificó diarrea en el 43,5% de los pacientes, de los cuales, el 36,8% fueron de Grado 1, el 5,5% de Grado 2 y el 1,0% de Grado 3; No se notificaron acontecimientos de Grado 4 ó 5. Se requirió reducción de dosis en el 0,3% de los pacientes e interrupción de la dosis en el 0,7%. Un acontecimiento (0,1%) condujo a la suspensión. En el estudio AURA3 la mediana del tiempo hasta la aparición de acontecimientos de Grado 2 fue de 22 días y la mediana de la duración fue de 5,5 días.

Pacientes de edad avanzada

En AURA3 (N=279), el 41% tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 15% tenía 75 años o más.

En comparación con los sujetos más jóvenes (< 65), más sujetos ≥65 años de edad presentaron reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del fármaco del estudio (interrupciones o reducciones) (5,3% frente al 4,2%). 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 (5,3% frente al 2,4%). 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Posología y modo de administración:

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

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

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

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

Ajustes de la dosis

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

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

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para TAGRISSO

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

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

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

ECGs: Electrocardiogramas QTc: Intervalo QT corregido para frecuencia cardiaca

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos que evalúen de forma específica el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de osimertinib. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq límite superior de la normalidad (ULN, por sus

siglas en inglés) y aspartato aminotransferasa (AST) \geq ULN o bilirrubina total $\geq 1,0$ a $1,5 \times$ ULN y cualquier AST) o con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total entre $1,5$ y 3 veces ULN y cualquier AST), pero se debe tener precaución al administrar TAGRISSO a estos pacientes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave. Hasta que se disponga de más datos, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos que evalúen de forma específica el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de osimertinib. No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con enfermedad renal terminal [aclaramiento de creatinina (AclCr) <15 ml/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault] o que estén sometidos a diálisis. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave y terminal.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones farmacocinéticas

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

Principios activos que podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de osimertinib

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de fase I de osimertinib se produce fundamentalmente mediante CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio de farmacocinética clínica llevado a cabo en pacientes, la co-administración con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente del CYP3A4) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición de osimertinib (el área bajo la curva (AUC) aumentó en un 24% y la Cmax 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 Cmax. Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina y carbamazepina) con TAGRISSO. Los inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo) también pueden disminuir la exposición de osimertinib y se deben usar con precaución

o evitarse cuando sea posible. No hay datos clínicos disponibles para recomendar un ajuste de dosis de TAGRISSO. Está contraindicado el uso concomitante de la hierba de San Juan

Efecto de los principios activos reductores del ácido gástrico sobre osimertinib

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

Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas podrían verse alteradas por TAGRISSO

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

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

Uso en embarazo y lactancia:

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

TAGRISO. 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 existieron efectos adversos sobre el crecimiento y supervivencia de las crías. No se pudo descartar el riesgo para los lactantes. Se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con TAGRISSO.

Fertilidad

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

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

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

Sobredosis:

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

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

Propiedades farmacodinámicas:

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

Mecanismo de acción

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

(EGFRm) y mutación T790M de resistencia a los TKI.

Efectos farmacodinámicos

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes CPNM T790M positivos pretratados-AURA3

La eficacia y la seguridad de TAGRISSO para el tratamiento de pacientes con CPNM T790M localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad ha progresado con o después de terapia TKI EGFR, fue demostrada en un estudio Fase 3, con control activo, abierto, aleatorizado (AURA3).

Todos los pacientes debían tener CPNM con mutación T790M del EGFR positiva identificada mediante el test de mutación del EGFR cobas en un laboratorio central previo a la aleatorización. El estado de la mutación T790M también se analizó utilizando ADNtc extraído de una muestra de plasma tomada durante el screening. El resultado principal de eficacia fue supervivencia libre de progresión (SLP) de acuerdo con la revisión del investigador. Medidas adicionales del resultado de eficacia incluyeron TRO, DdR y supervivencia global (SG) de acuerdo con la revisión del investigador.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 (TAGRISSO: quimioterapia basada en doblete de platino) para recibir TAGRISSO (n=279) o quimioterapia basada en doblete de platino (n=140). La aleatorización fue estratificada por etnia (Asiática y no Asiática). Los pacientes en el brazo de TAGRISSO recibieron 80 mg de TAGRISSO por vía oral una vez al día hasta desarrollar

intolerancia a la terapia, o hasta que el investigador determinaba que el paciente no experimentaba más beneficio clínico. La quimioterapia consistió en pemetrexed 500 mg/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 brazo 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 ó 1 (100%). El cincuenta y cuatro por ciento (54%) de los pacientes presentaba metástasis visceral extratorácica, 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 uno por ciento (41%) 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 4, y la curva Kaplan-Meier para SLP se muestra en la Figura 1. Los datos de supervivencia global no eran maduros en el momento de este análisis inicial deSG.

Tabla 4. Resultados de eficacia del AURA3 de acuerdo a la revisión del investigador

Parámetro de Eficacia	TAGRISSO (N=279)	Quimioterapia (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); valor-P <0,001	
Supervivencia Global ¹		
Número de Muertes (% madurez)	69 (24,7)	40 (28,6)
Mediana de SG, Meses (IC del 95%)	NC (20.5, NE)	NC (20.5, NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,72 (0,48, 1,09); valor-P = 0,121	
Tasa de Respuesta Objetiva ²		
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); valor-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)
-----------------------------	-----------------	----------------

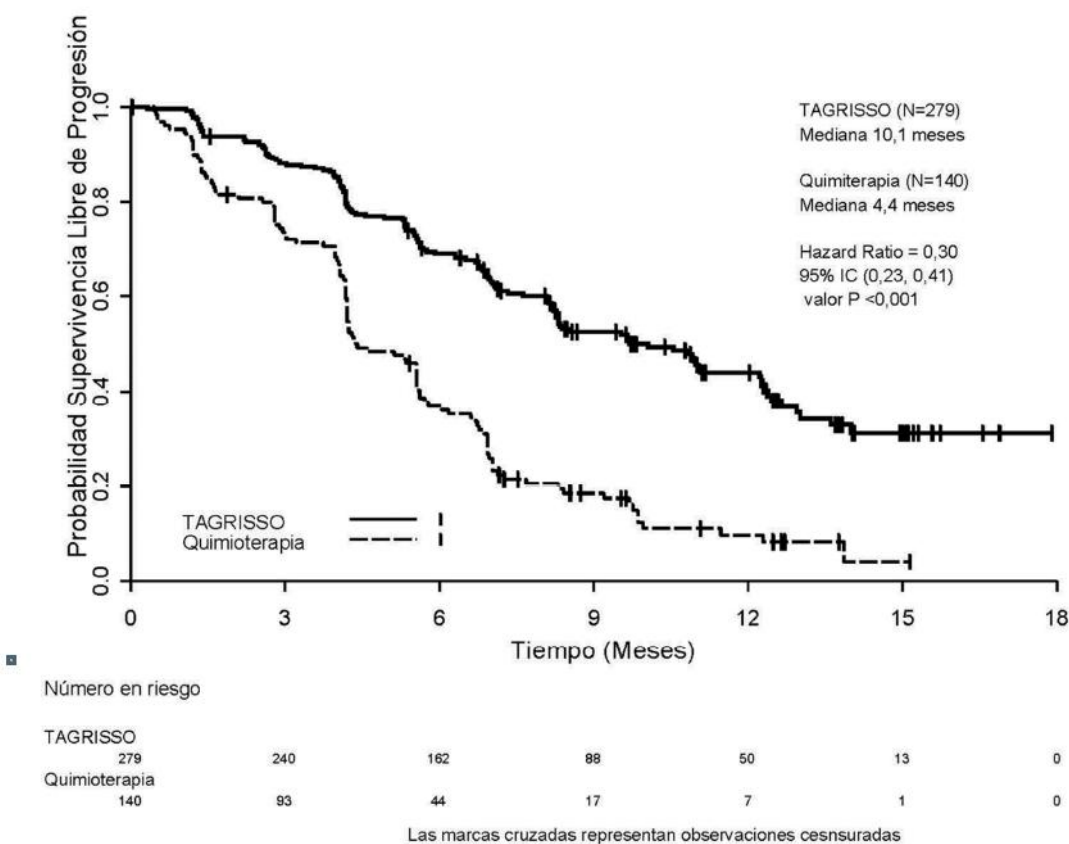
HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable

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

1El primer análisis de SG fue realizado, de forma aproximada, 4 meses después del análisis principal de SLP. El análisis de SG no fue ajustado por los efectos de confusión potenciales debido al cruzamiento (94 [67%] de pacientes en el brazo de quimioterapia que recibieron tratamiento subsiguiente con osimertinib).

2 Los resultados de TRO y DdR de acuerdo a la revisión del investigador son 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 1. Curvas Kaplan-Meier de Enfermedad Libre de Progresión de acuerdo a la revisión del investigador en AURA3



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

Se observaron mejoras clínicamente relevantes en SLP con HRs de menos de 0,50 en favor de los pacientes recibiendo TAGRISSO comparado con aquellos recibiendo quimioterapia, consistentemente en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluyendo etnia, edad, género, historia de tabaquismo y mutación EGFR (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 5 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 5. 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	TAGRISSO	Quimioterapia
Tasa Objetiva de Respuesta en SNC ¹		
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); 0,015	
Duración de Respuesta en SNC ²		
Mediana, Meses (IC del 95%)	8,9 (4,3, NE)	5,7 (NE, NE)
Tasa de control de la enfermedad SNC		
Número con control de enfermedad del SNC	87% (65/75)	68% (28/41)
Tasa de control de la enfermedad	(77, 93)	(52, 82)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	3 (1,2, 7,9); 0,021	
Supervivencia libre de progresión en SNC	N=75	N=41
Número de Acontecimientos (% madurez)	19 (25)	16 (39)

Mediana, Meses (IC del 95%)	11.7 (10, NC)	5.6 (4,2, 9,7)
HR (IC del 95%); valor-P	0,32 (0,15, 0,69); 0,004	

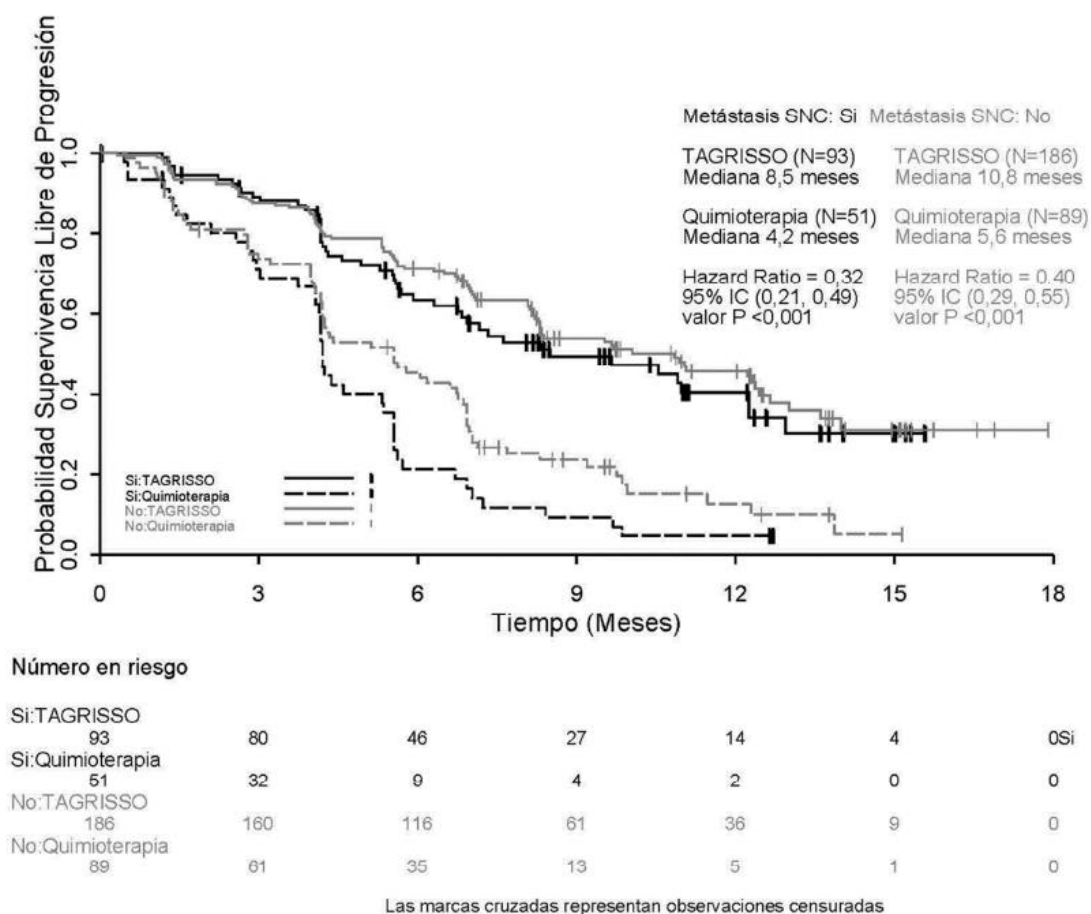
1 Tasa de Respuesta Objetiva y Duración de Respuesta en SNC determinada por RECIST v1.1 por SNC RCIE en la población evaluable para respuesta (lesiones SNC medibles en la basal por RCIE) n=30 para TAGRISSO y n=16 para Quimioterapia

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 CNS 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 pre especificado en un subgrupo de SLP basado en el estado de la metástasis SNC a la entrada en el estudio y se muestra en la Figura 2.

Figura 2. 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 calidad de vida relacionada con la salud comunicadas por el paciente (HRQL) fueron recogidos electrónicamente utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). El LC13 se administró inicialmente una vez a la semana durante las primeras 6 semanas, luego cada 3 semanas antes y después de la progresión. El C30 fue evaluado cada 6 semanas antes y después de la progresión.

Análisis de los síntomas clave del cáncer de pulmón

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

Tabla 6. 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	
Brazos	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 matrix 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 ó 1. El cincuenta y

nueve por ciento (59%) de los pacientes presentaba metástasis visceral extra-torácica, incluyendo 39% con metástasis en SNC (identificada por el sitio de la lesión basal del SNC, historia médica y/o cirugía previa y/o radioterapia previa a la metástasis en SNC) y el 29% con metástasis hepática. El cuarenta y siete por ciento (47%) de los pacientes presentaban enfermedad ósea metastásica. La mediana de la duración del seguimiento para SLP fue de 12,6 meses.

En los 411 pacientes con mutación T790M del EGFR positiva pretratados, la TRG de acuerdo 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 CNS en los estudios Fase 2 (AURAex y AURA2)

Se realizó una revisión RCIE de eficacia en SNC por RECISTv 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 para consultar la información sobre uso en la población pediátrica.

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

Se han caracterizado los parámetros farmacocinéticos de osimertinib en sujetos sanos y en pacientes con CPNM. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento plasmático aparente de osimertinib es 14,2 L/h, el volumen de distribución aparente es 997 L y la semivida terminal es de aproximadamente 48 horas. El AUC y la C_{máx} 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_{máx} 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_{ee}/F) de osimertinib es 997 L, lo que indica una amplia distribución en el tejido. La unión a proteínas plasmáticas no pudo ser determinada debido a la inestabilidad, pero de acuerdo con las propiedades fisicoquímicas de osimertinib, es probable que esta unión a proteínas plasmáticas sea elevada.

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

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que osimertinib se metaboliza fundamentalmente mediante el CYP3A4 y el CYP3A5. Sin embargo, con los datos actuales disponibles, no se pueden descartar por completo vías metabólicas alternativas. De acuerdo con los estudios *in vitro*, se han identificado posteriormente 2 metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma de especies preclínicas y en seres humanos después de la administración oral de osimertinib; AZ7550 mostró un perfil farmacológico similar al de TAGRISSO, mientras que AZ5104 mostró una potencia superior tanto en el EGFR mutado como en el no mutado. Ambos metabolitos aparecen lentamente en el plasma tras la administración de TAGRISSO a los pacientes, con una mediana (mín-máx) de t_{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 y MATE2K. No obstante, no se pueden excluir las interacciones con los sustratos MATE1 y OCT2.

Efectos de osimertinib sobre la P-gp y la BCRP

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

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético basado en la población (n=1088), no se identificaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición pronosticada en el estado estacionario (AUCss) y la edad (intervalo: 25 a 91 años), el sexo (65% mujeres), la etnia (incluyendo pacientes blancos, asiáticos, japoneses, chinos y ni asiáticos ni blancos) y el estado de tabaquismo de los pacientes (n=27 fumadores actuales, n=329 exfumadores). El análisis de FC de población indicó que el peso corporal era una covariable significativa, con una variación de menos del 20% en el AUCss de osimertinib previsto en un intervalo de pesos corporales de entre 89 kg y 43 kg respectivamente (cuantiles del 95% al 5%) al compararse con el AUCss de la mediana de peso corporal de 60 kg. Teniendo en consideración los pesos corporales extremos, desde <43 Kg a >89 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 -15% a +30% de cambio en el AUCss de osimertinib esperado a lo largo del intervalo de albúmina de 29 a 46 g/L de forma respectiva (cuantiles 95% a 5%) cuando se compara con el AUCss para la mediana de albúmina basal de 39 g/L. Estos cambios en la exposición debido a las diferencias de peso corporal o en la albúmina basal no se consideran clínicamente relevantes.

Insuficiencia hepática

El osimertinib se elimina fundamentalmente a través del hígado y, por tanto, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener aumento de la exposición. No se ha realizado un ensayo farmacocinético en sujetos con insuficiencia hepática. De acuerdo con el análisis de FC de población, no hubo relación entre los marcadores de la función hepática (ALT, AST, bilirrubina) y la exposición a osimertinib. La albúmina

sérica, que es un marcador de insuficiencia hepática, no mostró ningún efecto sobre la FC de osimertinib. Los estudios clínicos que se realizaron excluyeron a los pacientes con AST o ALT $>2,5$ x límite superior de la normalidad (ULN) o si, debido a la neoplasia maligna subyacente, $>5,0$ x ULN o con bilirrubina total $>1,5$ x ULN. En base a los análisis de farmacocinética de 104 pacientes con insuficiencia hepática leve, 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y 972 pacientes con función hepática normal, las exposiciones de osimertinib fueron similares. Se dispone de escasos datos sobre los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se ha realizado un estudio de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con un análisis de farmacocinética de población de 471 pacientes con insuficiencia renal leve (AclCr de 60 a menos de 90 ml/min), 208 pacientes con insuficiencia renal moderada (AclCr de 30 a <60 ml/min), 5 pacientes con insuficiencia renal grave (AclCr de 15 a <30 ml/min) y 402 pacientes con función renal normal (mayor o igual a 90 ml/min), las exposiciones a osimertinib fueron similares. La insuficiencia renal grave puede afectar a la eliminación de los medicamentos que se metabolizan a través del hígado. Los pacientes con un AclCr menor de 15 ml/min no fueron incluidos en los ensayos clínicos.

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

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

Fecha de aprobación/revisión del texto: 30 de noviembre de 2017.