

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TAGRISSO 40 mg comprimidos revestidos por película
TAGRISSO 80 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TAGRISSO 40 mg comprimidos

Cada comprimido contém 40 mg de mesilato de osimertinib.

TAGRISSO 80 mg comprimidos

Cada comprimido contém 80 mg de mesilato de osimertinib.

Excipiente com efeito conhecido

TAGRISSO 40 mg comprimidos

Cada comprimido contém 0,3 mg de sódio.

TAGRISSO 80 mg comprimidos

Cada comprimido contém 0,6 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

TAGRISSO 40 mg comprimidos

Comprimido bege, de 9 mm, redondo, biconvexo, com “AZ” e “40” impresso numa das faces e liso na outra face.

TAGRISSO 80 mg comprimidos

Comprimido bege, de 7,25 x 14,5 mm, oval, biconvexo, com “AZ” e “80” impresso numa das faces e liso na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TAGRISSO em monoterapia é indicado para:

- o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) em estadio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções do

exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R) (ver secção 5.1).

- o tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do EGFR.
- o tratamento de doentes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação positiva T790M do EGFR.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com TAGRISSO deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

Quando se considera a utilização de TAGRISSO, o estado da mutação do *EGFR* (em amostras tumorais para tratamento adjuvante e amostras tumorais ou amostras de plasma para contexto localmente avançado ou metastático) deve ser determinado utilizando uma metodologia de teste validada (ver secção 4.4).

Posologia

A dose recomendada é 80 mg de osimertinib uma vez por dia.

Os doentes em contexto adjuvante devem receber tratamento até à recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Não foi estudada a duração do tratamento por mais de 3 anos.

Os doentes com cancro do pulmão localmente avançado ou metastático devem receber tratamento até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Se uma dose de TAGRISSO for esquecida, a dose deve ser tomada a menos que falem menos de 12 horas para a próxima dose.

TAGRISSO pode ser tomado com ou sem alimentos à mesma hora em cada dia.

Ajustes de dose

A interrupção da dose e/ou a redução da dose pode ser necessária considerando a segurança e a tolerabilidade individuais. No caso de ser necessário reduzir a dose, então a dose deve ser reduzida para 40 mg tomados uma vez por dia.

As normas orientadoras de redução da dose para reações adversas tóxicas encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Alterações de dose recomendadas para TAGRISSO

Órgão alvo	Reação adversa ^a	Alteração da dose
<i>Pulmonar^b</i>	Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite	Descontinuar TAGRISSO (ver Secção 4.4)
<i>Cardíaco^b</i>	Prolongamento do intervalo QTc superior a 500 mseg em pelo menos 2 ECGs distintos	Interromper TAGRISSO até que o intervalo QTc seja inferior a 481 mseg ou recuperado o valor inicial, se o valor inicial de QTc for igual ou superior a 481 mseg, então reiniciar numa dose reduzida (40 mg)
	Prolongamento do intervalo QTc com sinais/sintomas de arritmia grave	Descontinuação permanente de TAGRISSO

<i>Cutâneo^b</i>	Síndrome de Stevens-Johnson	Descontinuação permanente de TAGRISSO
<i>Sangue e sistema linfático^b</i>	Anemia aplástica	Descontinuação permanente de TAGRISSO
<i>Outro</i>	Reação adversa de Grau 3 ou superior	Interromper TAGRISSO até 3 semanas
	Se a reação adversa de Grau 3 ou superior melhorar para Grau 0-2 após a interrupção de TAGRISSO até 3 semanas	TAGRISSO pode ser reiniciado na mesma dose (80 mg) ou numa dose inferior (40 mg)
	Reação adversa de Grau 3 ou superior que não melhora para Grau 0-2 após interrupção até 3 semanas	Descontinuação permanente de TAGRISSO

^a Nota: A intensidade dos acontecimentos adversos clínicos classificados segundo a versão 4.0 dos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimento Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Cancro (NCI).

^b Consulte a Seção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização para mais detalhes.
ECGs: Eletrocardiogramas; QTc: intervalo QT corrigido para frequência cardíaca

Populações especiais

Não são necessários ajustes de dose devido à idade do doente, peso corporal, género, etnia ou tabagismo (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Com base em estudos clínicos, não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) ou compromisso hepático moderado (Child Pugh B). Igualmente, com base na análise farmacocinética da população, não se recomenda ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total \leq limite superior da normalidade (LSN) e aspartataminotransferase (AST) $>$ LSN ou bilirrubina total $>$ 1,0 a 1,5 x LSN e qualquer AST) ou compromisso hepático moderado (bilirrubina total entre 1,5 a 3 vezes LSN e qualquer AST). A segurança e eficácia deste medicamento não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático grave. Até existirem dados adicionais disponíveis, não se recomenda a utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Baseado em estudos clínicos e análise farmacocinética (PK) da população, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. A segurança e eficácia deste medicamento não foram estabelecidas em doentes com doença renal terminal [depuração da creatinina (ClCr) inferior a 15 ml/min, calculada pela equação de Cockcroft e Gault], ou em diálise. Deve ser utilizada precaução quando se tratam doentes com compromisso renal grave e doença renal terminal (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de TAGRISSO em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento é para utilização por via oral. O comprimido deve ser engolido inteiro com água e não deve ser esmagado, partido ou mastigado.

Se o doente não conseguir engolir o comprimido, o comprimido pode ser primeiro disperso em 50 ml de água não gaseificada. O mesmo deve ser colocado na água, sem esmagar, agitado até dispersão e engolido

imediatamente. Adicionar mais 50 ml de água para assegurar que não permanecem quaisquer resíduos e de seguida engolir imediatamente. Não devem ser adicionados outros líquidos.

Se for necessária administração por sonda nasogástrica, deve ser seguido o mesmo processo acima mencionado, mas usando volumes de 15 ml para a dispersão inicial e 15 ml para a lavagem do resíduo. Os 30 ml de líquido resultante devem ser administrados segundo as instruções do fabricante da sonda nasogástrica com descargas de água apropriadas. A dispersão e os resíduos devem ser administrados dentro de 30 minutos após a adição dos comprimidos à água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O hipericão não deve ser utilizado concomitantemente com TAGRISSO (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do estado da mutação do *EGFR*

Quando se considera a utilização de TAGRISSO como tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes com CPNPC, é importante que o estado da mutação positiva do *EGFR* (deleções do exão 19 (Ex19del) ou mutações de substituição do exão 21 L858R (L858R)) indique a elegibilidade ao tratamento. Deve ser realizado um teste validado em laboratório clínico utilizando ADN de tecido tumoral proveniente de biópsia ou amostra cirúrgica.

Quando se considera a utilização de TAGRISSO no tratamento de CPNPC localmente avançado ou metastático, é importante que o estado da mutação positiva do *EGFR* seja determinado. Deve ser realizado um teste validado, utilizando ADN tumoral derivado de uma amostra de tecido ou ADN tumoral circulante (ADNct) obtido de uma amostra de plasma.

Um resultado positivo para o estado da mutação do *EGFR* (mutações ativadoras do *EGFR* para o tratamento de primeira linha ou mutações T790M ou após progressão ou após terapêutica com o TKI *EGFR*) quer utilizando o teste baseado em plasma, quer o teste baseado em tecido, indica elegibilidade para tratamento com TAGRISSO. No entanto, se for utilizado um teste ADNct baseado em plasma e o resultado for negativo, é aconselhável realizar um teste baseado em tecido, sempre que possível, devido ao potencial para resultados falsos negativos utilizando o teste baseado em plasma.

Apenas devem ser realizados testes robustos, fiáveis e sensíveis, com utilidade demonstrada para a determinação do estado da mutação do *EGFR*.

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Nos estudos clínicos em doentes tratados com TAGRISSO foi observada DPI grave, com risco de vida ou que foi fatal, ou com reações adversas semelhantes a DPI (p.ex. pneumonite). A maior parte dos casos melhorou ou foram resolvidos com interrupção do tratamento. Doentes com história clínica prévia de DPI, DPI induzida por fármaco, pneumonite por radiações que implicou tratamento com esteroides, ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa, foram excluídos dos estudos clínicos (ver secção 4.8).

Nos estudos ADAURA, FLAURA e AURA, em 1.479 doentes que receberam TAGRISSO foram notificadas DPI ou reações adversas semelhantes a DPI em 3,7%. Foram notificados 5 casos fatais no contexto localmente avançado ou metastático. Não foram notificados casos fatais no contexto adjuvante. A incidência de DPI foi de 10,4% em doentes de etnia Japonesa, 1,8% em doentes de etnia Asiática e 2,8% em doentes não-Asiáticos (ver secção 4.8).

Uma avaliação cuidadosa de todos os doentes com um início agudo e/ou agravamento inexplicável de sintomas pulmonares (dispneia, tosse, febre) deve ser realizada para excluir DPI. O tratamento com este medicamento deve ser interrompido até conclusão da investigação destes sintomas. Se for diagnosticada DPI, TAGRISSO deve ser descontinuado e iniciado tratamento apropriado se necessário. A reintrodução de TAGRISSO deve ser considerada somente após uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos individuais do doente.

Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)

Foram notificados raramente casos de SJS associados ao tratamento com TAGRISSO. Antes de se iniciar o tratamento, os doentes devem ser aconselhados quanto aos sinais e sintomas de SJS. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos de SJS, TAGRISSO deve ser imediatamente interrompido ou descontinuado.

Prolongamento do intervalo QTc

Ocorre prolongamento do intervalo QTc em doentes tratados com TAGRISSO. O prolongamento do intervalo QTc pode originar um aumento do risco de taquiarritmia ventricular (p.ex. *torsade de pointes*) ou morte súbita. Não foram notificados acontecimentos de arritmia nos estudos ADAURA, FLAURA ou AURA (ver secção 4.8). Doentes com alterações clinicamente importantes no ritmo e condução, medidas por eletrocardiograma (ECG) em repouso (p.ex. intervalo QTc superior a 470 mseg) foram excluídos destes estudos (ver secção 4.8).

Sempre que possível, deve ser evitada a utilização de osimertinib em doentes com síndrome do segmento QT largo congénito. Deve ser considerada monitorização periódica com eletrocardiogramas (ECGs) e eletrólitos em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, alterações eletrolíticas, ou os que estão a tomar medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc. O tratamento deve ser interrompido em doentes que desenvolvam um intervalo QTc superior a 500 mseg em pelo menos 2 ECGs distintos até que o intervalo QTc seja inferior a 481 mseg ou recuperado o valor inicial se o intervalo QTc é superior ou igual a 481 mseg, em seguida retomar TAGRISSO numa dose reduzida como descrito na Tabela 1. O osimertinib deve ser interrompido permanentemente em doentes que desenvolvam prolongamento do intervalo QTc em combinação com qualquer um dos seguintes: *torsade de pointes*, taquicardia ventricular polimórfica, sinais/sintomas graves de arritmia.

Alterações na contratilidade cardíaca

Nos estudos clínicos ocorreram diminuições na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) superiores ou iguais a 10 pontos percentuais e nos doentes tratados com TAGRISSO com uma avaliação inicial da FEVE e pelo menos uma avaliação de seguimento, 3,2% (40/1.233) apresentaram uma descida na FEVE para menos de 50%. Em doentes com fatores de risco cardíacos e nos que apresentam condições que podem afetar a FEVE, deve considerar-se uma monitorização cardíaca, incluindo uma avaliação da FEVE no início e durante o tratamento. Em doentes que desenvolvem sinais/sintomas cardíacos relevantes durante o tratamento, deve considerar-se uma monitorização cardíaca incluindo a avaliação da FEVE. Num estudo adjuvante controlado por placebo (ADAURA), 1,6% (5/312) dos doentes tratados com TAGRISSO e 1,5% (5/331) dos doentes tratados com placebo apresentaram diminuições na FEVE superiores ou iguais a 10 pontos percentuais e uma descida para menos de 50%.

Queratite

Nos estudos ADAURA, FLAURA e AURA foi notificada queratite em 0,7% (n=10) dos 1.479 doentes tratados com TAGRISSO. Doentes que apresentavam sinais e sintomas sugestivos de queratite grave ou agravada como: inflamação dos olhos, secreção lacrimal, sensibilidade à luz, visão turva, dor ocular e/ou

olho vermelho devem ser imediatamente referenciados para um especialista em oftalmologia (ver secção 4.2 Tabela 1).

Anemia aplástica

Foram notificados casos raros de anemia aplástica, incluindo acontecimentos fatais, associados ao tratamento com osimertinib. Antes de se iniciar o tratamento, os doentes devem ser aconselhados quanto aos sinais e sintomas de anemia aplástica, incluindo, mas não limitado a, febre persistente, hematomas, hemorragia, palidez, infeção e fadiga. Se se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de anemia aplástica, deve ser considerada a monitorização cuidada do doente e a interrupção ou descontinuação de osimertinib. Osimertinib deve ser descontinuado em doentes com anemia aplástica confirmada (ver secção 4.2).

Idade e peso corporal

Doentes idosos (> 65 anos) ou doentes com baixo peso corporal (< 50 kg) podem ter um risco aumentado de desenvolver acontecimentos adversos de Grau 3 ou superior. Recomenda-se monitorização cuidadosa destes doentes (ver secção 4.8).

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Indutores fortes do CYP3A4 podem diminuir a exposição de osimertinib. O osimertinib pode aumentar a exposição dos substratos proteína resistente ao cancro de mama (BCRP) e glicoproteína-P (P-gp).

Substâncias ativas que podem aumentar a concentração plasmática de osimertinib

Estudos *in vitro* demonstraram que a Fase I do metabolismo de osimertinib ocorre predominantemente via CYP3A4 e CYP3A5. Num estudo clínico farmacocinético em doentes, a administração concomitante com 200 mg de itraconazol duas vezes por dia (inibidor forte do CYP3A4) não teve efeito clínico significativo na exposição do osimertinib (área sob a curva (AUC) aumentou em 24% e a C_{max} diminuiu em 20%). Por conseguinte, os inibidores CYP3A4 não são susceptíveis de afetar a exposição do osimertinib. Não foram identificadas mais enzimas catalizadoras.

Substâncias ativas que podem diminuir a concentração plasmática de osimertinib

Num estudo clínico farmacocinético em doentes, a AUC de osimertinib em estado estacionário foi reduzida em 78% quando administrado concomitantemente com rifampicina (600 mg diários durante 21 dias). Igualmente a exposição ao metabolito AZ5104 diminuiu em 82% para a AUC e 78% para a C_{max} . Recomenda-se que seja evitada a utilização concomitante de indutores fortes do CYP3A (p.ex. Fenitoína, rifampicina, carbamazepina) com TAGRISSO. Indutores moderados do CYP3A4 (p.ex. bosentano, efavirenz, etravirina, modafinil) também podem diminuir a exposição do osimertinib e devem ser utilizados com precaução, ou evitados sempre que possível. Não existem dados clínicos disponíveis para recomendar um ajuste de dose de TAGRISSO. A utilização concomitante de hipericão é contraindicada (ver secção 4.3).

Efeito de substâncias ativas redutoras do ácido gástrico no osimertinib

Num estudo clínico farmacocinético, a administração concomitante de omeprazole não resultou em alterações clinicamente relevantes na exposição do osimertinib. Os agentes modificadores do pH gástrico podem ser administrados concomitantemente com TAGRISSO sem quaisquer restrições.

Substâncias ativas cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por TAGRISSO

Com base em estudos *in vitro*, osimertinib é um inibidor competitivo dos transportadores BCRP.

Num estudo clínico farmacocinético, a administração concomitante de TAGRISSO com rosuvastatina (substrato BCRP sensível) aumentou a AUC e a C_{max} da rosuvastatina em 35% e 72% respetivamente. Os doentes a tomar medicamentos concomitantes cujo estado é dependente do BCRP e com um índice terapêutico estreito devem ser monitorizados atentamente para sinais de tolerabilidade alterada da medicação concomitante como resultado da exposição aumentada durante o tratamento com TAGRISSO (ver secção 5.2).

Num estudo clínico farmacocinético, a administração concomitante de TAGRISSO com simvastatina (substrato CYP3A4 sensível) diminuiu a AUC e a C_{max} da simvastatina em 9% e 23% respetivamente. Estas alterações são pequenas e não suscetíveis de serem clinicamente significantes. Interações clínicas farmacocinéticas com substratos CYP3A4 são pouco prováveis. Não pode ser excluído um risco de diminuição da exposição dos contraceptivos hormonais.

Num estudo de interação clínica no recetor X de pregnanos (PXR), a administração concomitante de TAGRISSO com fexofenadina (substrato P-gp) aumentou a AUC e a C_{max} da fexofenadina em 56% (IC 90% 35; 79) e 76% (IC 90% 49; 108) após uma dose única, e em 27% (IC 90% 11; 46) e 25% (IC 90% 6; 48) no estado estacionário, respetivamente. Os doentes a receber terapêutica concomitante cujo estado é dependente da P-gp e com um índice terapêutico estreito (p.ex. digoxina, dabigatran, aliscireno) devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de alteração da tolerabilidade resultantes de uma exposição aumentada à terapêutica concomitante durante a utilização de TAGRISSO (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar uma gravidez enquanto tomarem TAGRISSO. Os doentes devem ser aconselhados a utilizar contraceção eficaz durante os seguintes períodos após completarem os tratamentos com este medicamento: pelo menos 2 meses para mulheres e 4 meses para homens. Não pode ser excluído um risco de diminuição da exposição dos contraceptivos hormonais.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de osimertinib em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (letalidade embrionária, crescimento fetal reduzido e morte neonatal, ver secção 5.3). Com base no seu mecanismo de ação e nos dados pré-clínicos, osimertinib pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Não se recomenda a utilização de TAGRISSO durante a gravidez a menos que a condição clínica da mulher requiera tratamento com osimertinib.

Amamentação

Desconhece-se se osimertinib/metabolitos são excretados no leite humano. Não existe informação suficiente sobre a excreção de osimertinib/metabolitos no leite animal. Contudo, osimertinib e os seus metabolitos foram detetados em crias lactentes e houve crescimento deficiente das crias e uma redução na sobrevivência das crias (ver secção 5.3). Não se pode excluir risco para o lactente. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com TAGRISSO.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de TAGRISSO na fertilidade humana. Os resultados de estudos animais indicam que osimertinib tem efeitos nos órgãos reprodutores femininos e masculinos e pode comprometer a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de TAGRISSO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Estudos em doentes com CPNPC com mutação positiva do EGFR

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a TAGRISSO de 1.479 doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células com mutação positiva do *EGFR*. Estes doentes receberam TAGRISSO diariamente numa dose de 80 mg em três estudos aleatorizados de Fase 3 (ADAURA, adjuvante; FLAURA, primeira linha e AURA3, apenas segunda linha), e dois estudos de braço único (AURAex e AURA2, segunda linha ou posterior) e um estudo de Fase 1 (AURA1, primeira linha ou posterior) (ver secção 5.1). A maioria das reações adversas foram de Grau 1 ou 2 em gravidade. As reações adversas medicamentosas (RAMs) notificadas com mais frequência foram diarreia (47%) e erupção cutânea (45%), paroníquia (33%), xerose cutânea (32%) e estomatite (24%). As reações adversas de Grau 3 e Grau 4, em ambos os estudos foram 10% e 0,1% respetivamente. Em doentes tratados com TAGRISSO 80 mg uma vez por dia, reduções da dose devido a reações adversas ocorreram em 3,4% dos doentes. A descontinuação devida a reações adversas foi de 4,8%.

Doentes com história clínica de DPI, DPI induzida por fármaco, pneumonite por radiações que implicou tratamento com esteroides, ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa, foram excluídos dos estudos clínicos. Doentes com alterações clinicamente relevantes no ritmo e na condução medidos por eletrocardiograma (ECG) em repouso (p.ex. intervalo QTc superior a 470 msec) foram excluídos destes estudos. A FEVE foi avaliada nos doentes durante a triagem e posteriormente a cada 12 semanas.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas foram atribuídas categorias de frequência na Tabela 2, sempre que possível, com base na incidência de notificações de acontecimentos adversos comparáveis num conjunto de dados agrupados a partir de 1.479 doentes com CPNPC com mutação positiva do *EGFR* que receberam TAGRISSO numa dose de 80 mg diários nos estudos ADAURA, FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 e AURA1.

As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos (CSO) do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas medicamentosas estão organizadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a

categoria de frequência correspondente para cada reação adversa baseia-se na convenção CIOMS III e é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas notificadas nos estudos ADAURA, FLAURA e AURA^a

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Descritor CIOMS / frequência total (todos os graus CTCAE) ^b	Frequência de grau 3 ou superior CTCAE ^b
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia aplástica	Raros (0,07%)	0,07%
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Muito frequentes (19%)	1,1%
Afeções oculares	Queratite ^c	Pouco frequentes (0,7%)	0,1%
Cardiopatias	Insuficiência cardíaca	Pouco frequentes (0,3%)	0,1%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe	Frequentes (5%)	0
	Doença pulmonar intersticial ^d	Frequentes (3,7%) ^c	1,1%
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes (47%)	1,4%
	Estomatite ^f	Muito frequentes (24%)	0,5%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^g	Muito frequentes (45%)	0,7%
	Paroníquia ^h	Muito frequentes (33%)	0,4%
	Xerose cutânea ⁱ	Muito frequentes (32%)	0,1%
	Prurido ^j	Muito frequentes (17%)	0,1%
	Alopécia	Frequentes (4,6)	0
	Urticária	Frequentes (1,9%)	0,1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frequentes (1,7%)	0
	Eritema multiforme ^k	Pouco frequentes (0,3%)	0
	Vasculite cutânea ^l	Pouco frequentes (0,3%)	0
Síndrome de Stevens-Johnson ^m	Raros (0,02%)		
Exames complementares de diagnóstico	Prolongamento do intervalo QTc ⁿ	Pouco frequentes (0,8%)	
	Creatinina fosfocinase no sangue aumentada	Frequentes (1,6%)	0,3%
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuída ^{o,p}	Frequentes (3,2%)	
(Resultados baseados nos resultados dos testes apresentados como trocas de grau CTCAE)	Leucócitos diminuídos ^o	Muito frequentes (65%)	1,2%
	Linfócitos diminuídos ^o	Muito frequentes (62%)	6%
	Número de plaquetas diminuído ^o	Muito frequentes (53%)	1,2%

	Neutrófilos diminuídos ^o	Muito frequentes (33%)	3,2%
	Creatininemia aumentada ^o	Frequentes (9%)	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Miosite	Raros (0,07%)	

^a Os dados agrupados dos estudos ADAURA, FLAURA e AURA (AURA3, AURAex, AURA2 e AURA1); apenas são resumidos os acontecimentos em doentes que receberam pelo menos uma dose de TAGRISSO, por ter sido o seu tratamento aleatorizado.

^b Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Cancro (INC), versão 4.0.

^c Inclui: defeito do epitélio da córnea, erosão da córnea, queratite, queratite pontuada.

^d Inclui: doença pulmonar intersticial, pneumonite.

^e Foram notificados 5 acontecimentos (fatais) de Grau 5 CTCAE.

^f Inclui: ulceração da boca, estomatite.

^g Inclui: acne, dermatite, dermatite acneiforme, erupção medicamentosa, eritema, foliculite, pústula, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção folicular, erupção cutânea generalizada, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção papulosa, erupção pustulosa, erupção pruriginosa, erupção vesiculosa, erosão cutânea.

^h Inclui: afeção do leito ungueal, infeção do leito ungueal, inflamação do leito ungueal, alteração da cor das unhas, afeção das unhas, distrofia ungueal, infeção ungueal, pigmentação das unhas, estrias das unhas, toxicidade das unhas, onicocalgia, onicoclasia, onicólise, onicomadese, onicomalacia, paroníquia.

ⁱ Inclui: xerose cutânea, eczema, fissuras cutâneas, xeroderma, xerose.

^j Inclui: prurido das pálpebras, prurido, prurido generalizado.

^k Cinco dos 1.479 doentes nos estudos ADAURA, AURA e FLAURA notificaram eritema multiforme. Também foram recebidos relatórios pós-comercialização de eritema multiforme, incluindo 7 relatórios de um estudo de vigilância pós-comercialização (N=3.578).

^l Frequência estimada. O limite superior de IC 95% para o ponto estimado é 3/1142 (0,3%).

^m Um acontecimento foi notificado num estudo pós-comercialização, e a frequência derivou dos estudos ADAURA, FLAURA e AURA e do estudo pós-comercialização (N=5.057).

ⁿ Representa a incidência de doentes que teve um prolongamento QTcF > 500 msec.

^o Representa a incidência de resultados laboratoriais, não os acontecimentos adversos notificados.

^p Representa diminuições superiores ou iguais a 10 pontos percentuais e uma descida para menos de 50%

Descrição de reações adversas seleccionadas

Doença pulmonar intersticial (DPI)

Nos estudos ADAURA, FLAURA e AURA, a incidência de DPI foi de 11% em doentes de etnia Japonesa, 1,6% em doentes de etnia Asiática não-Japoneses e 2,5% em doentes não-Asiáticos. O tempo mediano para o início de DPI ou reações adversas semelhantes a DPI foi de 84 dias (ver secção 4.4).

Prolongamento do intervalo QTc

Dos 1.479 doentes nos estudos ADAURA, FLAURA e AURA tratados com TAGRISSO 80 mg, 0,8% dos doentes (n=12) tinham um QTc superior a 500 msec, e 3,1% dos doentes (n=46) tinham um aumento desde o QTc basal superior a 60 msec. Uma análise farmacocinética/farmacodinâmica com TAGRISSO previu um aumento no prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração. Não foram notificadas arritmias relacionadas com QTc nos estudos ADAURA, FLAURA ou AURA (ver secções 4.4 e 5.1).

Efeitos gastrointestinais

Nos estudos ADAURA, FLAURA e AURA, foi notificada diarreia em 47% dos doentes dos quais 38% foram acontecimentos de Grau 1, 7,9% de Grau 2 e 1,4% foram de Grau 3; não foram notificados acontecimentos de Grau 4 ou 5. Foi necessária redução da dose em 0,3% dos doentes e interrupção da

dose em 2%. Quatro acontecimentos (0,3%) levaram a descontinuação. No ADAURA, FLAURA e AURA3, o tempo mediano de início foi de 22 dias, 19 dias e 22 dias, respectivamente, e a duração mediana dos acontecimentos de Grau 2 foi de 11 dias, 19 dias e 6 dias, respectivamente.

Acontecimentos hematológicos

Reduções precoces na mediana das contagens laboratoriais de leucócitos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas foram observadas em doentes tratados com TAGRISSO, que estabilizaram com o tempo e depois permaneceram acima do limite inferior do normal. Foram notificados acontecimentos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia e trombocitopenia, a maioria dos quais foi de gravidade ligeira ou moderada e não conduziram a interrupções de dose. Foram notificados casos raros de anemia aplástica, incluindo acontecimentos fatais, associados ao tratamento com osimertinib. Osimertinib deve ser descontinuado em doentes com anemia aplástica confirmada (ver secção 4.2 e 4.4).

Idosos

No ADAURA, FLAURA e AURA3 (N=1.479), 43% dos doentes tinham 65 anos de idade ou mais, e 12% tinham 75 anos de idade ou mais. Em comparação com indivíduos jovens (< 65), mais indivíduos com idade \geq 65 anos notificaram reações adversas que conduziram a alterações (interrupções ou reduções) na dose em estudo (16% *versus* 9%). Os tipos de acontecimentos adversos notificados foram semelhantes e independentes da idade. Os doentes mais velhos notificaram mais reações adversas de Grau 3 ou superior em comparação com os doentes mais jovens (13% *versus* 8%). Na globalidade não foram observadas diferenças na eficácia entre estes indivíduos e os indivíduos mais novos. Na análise dos estudos AURA de Fase 2 foi observado um padrão consistente nos resultados de segurança e eficácia.

Baixo peso corporal

Doentes com baixo peso corporal (< 50 kg) a receber TAGRISSO 80 mg notificaram, em frequências superiores, acontecimentos adversos de Grau \geq 3 (46% *versus* 31%) e prolongamento QTc (12% *versus* 5%) relativamente a doentes com peso corporal superior (\geq 50 kg).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Nos estudos clínicos de TAGRISSO um número limitado de doentes foi tratado com doses diárias até 240 mg sem toxicidades limitantes de dose. Nestes estudos, os doentes que foram tratados com TAGRISSO com doses diárias de 160 mg e 240 mg tiveram um aumento na frequência e gravidade de um número de AAs tipicamente induzidos pelo TKI EGFR (principalmente diarreia e erupção cutânea) em comparação com a dose de 80 mg. A experiência de sobredosagem acidental em humanos é limitada. Todos os casos foram incidentes isolados de doentes a tomar em erro uma dose diária adicional de TAGRISSO, sem quaisquer consequências clínicas resultantes.

Não existe tratamento específico no caso de um acontecimento de sobredosagem por TAGRISSO. Em caso de suspeita de sobredosagem, TAGRISSO deve ser interrompido e iniciado o tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, inibidores das tirosinacinas; código ATC: L01EB04.

Mecanismo de ação

Osimertinib é um Inibidor da Tirosinacina (TKI). É um inibidor irreversível dos *EGFRs* com mutações sensibilizantes (*EGFRm*) e mutações T790M resistentes a TKI.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que osimertinib tem elevada potência e atividade inibitória contra *EGFR* em todo um intervalo de mutações do *EGFR* sensibilizantes e clinicamente relevantes, e em linhas celulares com CPNPC com mutação T790M (IC_{50s} aparente desde 6 nM a 54 nM contra fosfo-*EGFR*). Isto conduz à inibição do crescimento celular, enquanto apresenta redução de atividade contra *EGFR* em linhas celulares do tipo selvagem (IC_{50s} aparente desde 480 nM a 1,8 µM contra fosfo-*EGFR*). A administração oral de osimertinib *in vivo* leva à diminuição do tumor quer em *EGFRm* e xenoinxertos CPNPC T790M e modelos tumorais do pulmão em ratos transgênicos.

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial de TAGRISSO para prolongamento do intervalo QTc foi avaliado em 210 doentes que receberam 80 mg de osimertinib diários no AURA2. ECGs em série foram recolhidos após uma dose única e em estado estacionário para avaliar o efeito de TAGRISSO nos intervalos QTc. Uma análise farmacocinética/farmacodinâmica previu um prolongamento do intervalo QTc relacionado com o fármaco de 14 mseg com um limite superior de 16 mseg (IC 90%) com 80 mg.

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento adjuvante de CPNPC com mutação do *EGFR* positiva, com ou sem quimioterapia adjuvante prévia – ADAURA

A eficácia e segurança de TAGRISSO para o tratamento adjuvante de doentes com CPNPC com mutação do *EGFR* positiva (Ex19del ou L858R) que tiveram ressecção tumoral completa com ou sem quimioterapia adjuvante prévia foi demonstrada num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (ADAURA).

Todos os doentes elegíveis com tumores ressecáveis no estadio IB - IIIA (de acordo com a 7ª edição da *American Joint Commission on Cancer* [AJCC]) deveriam ter mutações do *EGFR* (Ex19del ou L858R), identificadas pelo teste cobas para mutação do *EGFR* realizado prospetivamente utilizando biópsia ou amostra cirúrgica num laboratório central.

Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber TAGRISSO (n=339, 80 mg por via oral uma vez ao dia) ou placebo (n=343) após recuperação da cirurgia e quimioterapia adjuvante padrão, quando administrada. Os doentes que não receberam quimioterapia adjuvante foram aleatorizados em 10 semanas e os doentes que receberam quimioterapia adjuvante em 26 semanas após a cirurgia. A aleatorização foi estratificada segundo o tipo de mutação do *EGFR* (Ex19del ou L858R), etnia (Asiática ou não-Asiática) e estadiamento com base em biópsia por agulha transtorácica percutânea (pTNM) (IB ou II ou IIIA) de acordo com a 7ª edição da AJCC. O tratamento foi administrado até recorrência da doença, toxicidade inaceitável, ou durante 3 anos.

A principal medida de resultado de eficácia foi a sobrevivência livre de doença (DFS) segundo a avaliação pelo investigador na população no estadió II-IIIa. A DFS segundo a avaliação pelo investigador na população no estadió IB-IIIa (população global) foi uma medida adicional de resultado de eficácia. Outras medidas adicionais de resultados de eficácia incluíram a taxa de DFS, sobrevivência global (OS), taxa de OS e tempo para a deterioração da qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) SF-36.

As características demográficas e de doença basais da população total foram: idade mediana de 63 anos (intervalo 30-86 anos), ≥ 75 anos de idade (11%), mulheres (70%), Asiáticos (64%), não fumadores (72%), estado funcional segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) de 0 (64%) ou 1 (36%), estadió IB (31%), estadió II (34%), e IIIa (35%). Em relação ao estado de mutação do *EGFR* 55% foram eliminações do exão 19 e 45% foram mutações de substituição do exão 21 L858R; 9 doentes (1%) também tinham simultaneamente uma mutação T790M *de novo*. A maioria (60%) dos doentes recebeu quimioterapia adjuvante prévia à aleatorização (IB 26%; IIA 71%; IIB 73%; IIIa 80%). No momento do *cut-off* de dados, 205 (61%) doentes ainda estavam em tratamento ativo; dos 73 (11%) doentes que tiveram a oportunidade de completar o período de tratamento de 3 anos, 40 (12%) estavam no braço osimertinib e 33 (10%) no braço placebo.

Houve 37 doentes que tiveram recorrência da doença com TAGRISSO. Os locais mais frequentemente notificados de recorrência foram: pulmão (19 doentes); gânglios linfáticos (10 doentes) e sistema nervoso central (SNC) (5 doentes). Houve 157 doentes que tiveram recorrência da doença com placebo. Os locais mais frequentemente notificados foram: pulmão (61 doentes); gânglios linfáticos (48 doentes) e SNC (34 doentes).

O ADAURA demonstrou uma redução estatisticamente significativa no risco de recorrência da doença ou morte em doentes tratados com TAGRISSO em comparação com doentes tratados com placebo na população no estadió II-IIIa. Foram observados resultados semelhantes na população do estadió IB-IIIa. Os dados de sobrevivência global (OS) não estavam maduros no momento da análise de DFS. Os resultados de eficácia do ADAURA segundo a avaliação do investigador estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados de eficácia do ADAURA segundo avaliação pelo investigador

	População no estadió II-IIIa		População no estadió IB-IIIa	
Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=233)	Placebo (N=237)	TAGRISSO (N=339)	Placebo (N=343)
Sobrevivência livre de doença				
Número de acontecimentos (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Doença recorrente (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Mortes (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Mediana, meses (IC 95%)	NE (38,8; NE)	19,6 (16,6; 24,5)	NE (NE; NE)	27,5 (22,0; 35,0)
HR (IC 99,06%); valor- <i>p</i>	0,17 (0,11; 0,26); <0,0001 ^a		0,20 (0,14; 0,30); <0,0001 ^b	

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

HR= Probabilidade de Risco (*Hazard Ratio*); IC=Intervalo de Confiança; NE=Não Estimável

Resultados de DFS baseados na avaliação do investigador

Uma HR <1 favorece TAGRISSO

Tempo de seguimento mediano para DFS foi de 22,1 meses para doentes a receber TAGRISSO, e 14,9 meses para doentes a receber placebo (população no estadio II-IIIa) e 16,6 meses para doentes a receber placebo (população no estadio IB-IIIa).

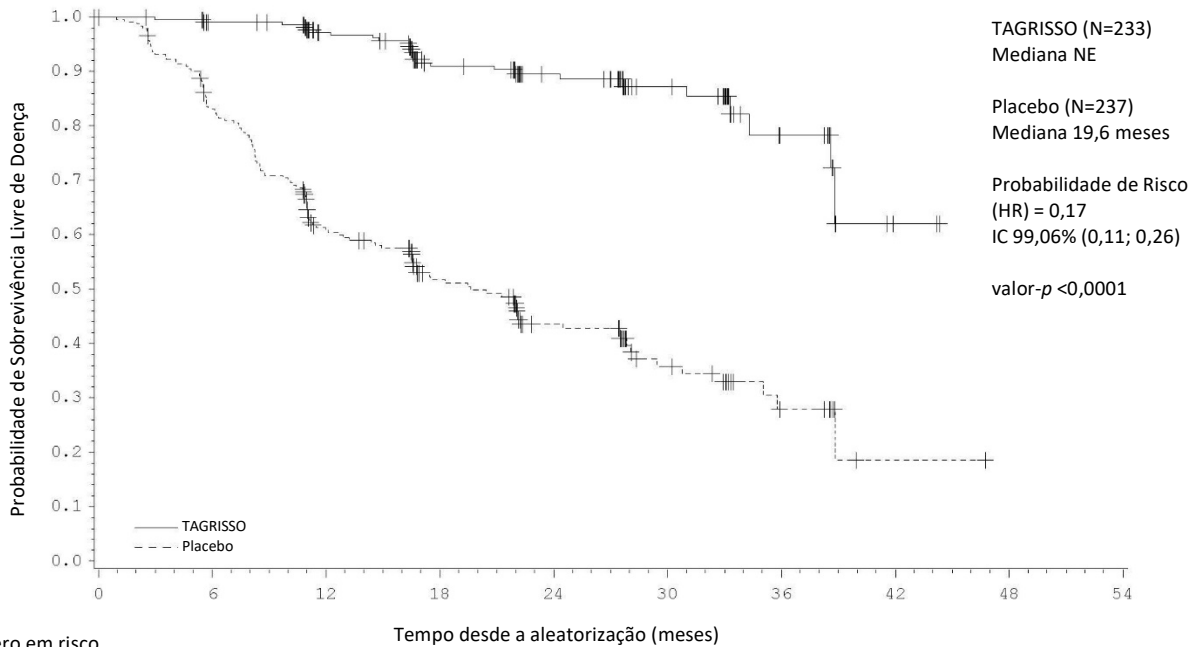
^a Ajustada para uma análise interina (maturidade de 33%) foi necessário um valor-*p*<0,0094 para atingir significado estatístico.

^b Ajustada para uma análise interina (maturidade de 29%) foi necessário um valor-*p*<0,0088 para atingir significado estatístico.

^c O número de doentes em risco aos 36 meses foi de 18 doentes no braço de osimertinib e 9 doentes no braço de placebo (população no estadio II-IIIa).

^d O número de doentes em risco aos 36 meses foi de 27 doentes no braço de osimertinib e 20 doentes no braço de placebo (população no estadio IB-IIIa).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de doença em doentes no estadio II-IIIa segundo a avaliação pelo investigador

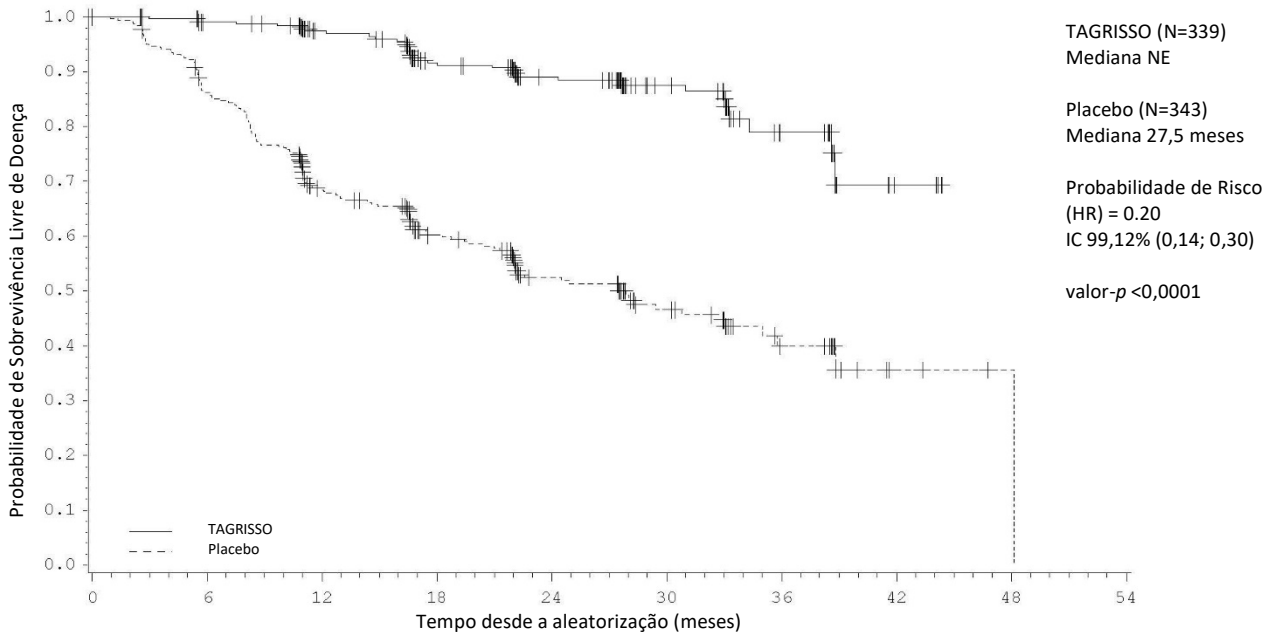


+ Doentes censurados.

Os valores na base da figura indicam o número de indivíduos em risco.

NE = Não Estimável.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de doença em doentes no estadio IB-III A (população global) segundo a avaliação pelo investigador



Número em risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
TAGRISSO	339	313	272	208	138	74	27	5	0	0
Placebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1	0

+ Doentes censurados.

Os valores na base da figura indicam o número de indivíduos em risco.

NE = Não Estimável.

O benefício de DFS do TAGRISSO em comparação com o placebo foi consistente em todos os subgrupos pré-definidos analisados, incluindo etnia, idade, sexo e tipo de mutação *EGFR* (Ex19Del ou L858R).

Uma análise exploratória de DFS do SNC (tempo de recorrência do SNC ou morte) para doentes com TAGRISSO em comparação com doentes com placebo mostrou uma HR de 0,18 (IC 95%: 0,10; 0,33; $p < 0,0001$) para a população global (estadio IB-III A).

Resultados notificados pelos doentes

A qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) no ADAURA foi avaliada através do questionário *Short Form (36) Health Survey* versão 2 (SF-36v2). O SF-36v2 foi administrado às 12 semanas, 24 semanas e, em seguida, a cada 24 semanas em relação à aleatorização até à conclusão ou à descontinuação do tratamento. Em geral, a HRQoL foi mantida em ambos os braços até aos 30 meses, com pelo menos 70% dos doentes na população em estadio II-III A não apresentando uma deterioração clinicamente significativa no componente físico do SF-36 ou morte (70% vs 76% para TAGRISSO vs placebo), ou no componente mental do SF-36 ou morte (70% vs 71% para TAGRISSO vs placebo).

CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação do *EGFR* positiva sem tratamento prévio – FLAURA

A eficácia e segurança de TAGRISSO para o tratamento de doentes com CPNPC e mutação do *EGFR* positiva localmente avançado, não passível de cirurgia curativa ou radioterapia, ou metastático, que não receberam tratamento sistémico prévio para doença avançada, foi demonstrada num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa (FLAURA). Amostras de tecido tumoral de doentes

tinham que ter uma das duas mutações do *EGFR* mais frequentes, conhecidas por estarem associadas à sensibilidade ao TKI *EGFR* (Ex19del ou L858R), conforme identificado por testes locais ou centrais.

Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber TAGRISSO (n=279, 80 mg por via oral uma vez ao dia) ou comparador TKI *EGFR* (n=277; gefitinib 250 mg por via oral uma vez ao dia ou erlotinib 150 mg por via oral uma vez ao dia). A aleatorização foi estratificada pelo tipo de mutação do *EGFR* (Ex19del ou L858R) e etnia (Asiática ou não-Asiática). Os doentes receberam terapêutica do estudo até intolerância à terapêutica, ou o investigador determinar que o doente já não estava a ter benefício clínico. Para doentes a receber o comparador TKI *EGFR*, foi permitido cruzamento (*crossover*) pós-progressão para TAGRISSO em estudo aberto desde que as amostras tumorais fossem positivas para a mutação T790M. O parâmetro de avaliação (*endpoint*) primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) conforme avaliado pelo investigador.

As características demográficas e de doença basais da população total em estudo foram: idade mediana 64 anos (intervalo 26-93 anos), ≥ 75 anos de idade (14%), mulheres (63%), Caucasianos (36%), Asiáticos (62%), não fumadores (64%), estado funcional segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) de 0 ou 1 (100%), doença óssea metastática (36%), metástases viscerais extratorácicas (35%), metástases no SNC (21%, identificadas inicialmente pelo local da lesão no SNC, história clínica, e/ou cirurgia prévia, e/ou radioterapia prévia às metástases no SNC).

TAGRISSO demonstrou uma melhoria clinicamente significativa e estatisticamente significativa na PFS em comparação com o comparador TKI *EGFR* (mediana de 18,9 meses e 10,2 meses, respetivamente, HR=0,46, IC 95%: 0,37; 0,57; $p<0,0001$). Os resultados de eficácia do FLAURA segundo avaliação do investigador estão resumidos na Tabela 4, e a curva de Kaplan-Meier para PFS é apresentada na Figura 3. A análise final da sobrevivência global (OS, maturidade de 58%) demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa com uma HR de 0,799 (IC 95,05%: 0,641; 0,997) e uma mediana da sobrevivência global clinicamente significativa em doentes aleatorizados para TAGRISSO em comparação com o comparador TKI *EGFR* (Tabela 4 e Figura 4). Uma proporção maior de doentes tratados com TAGRISSO estava viva aos 12, 18, 24 e 36 meses (89%, 81%, 74% e 54% respetivamente) em comparação com os doentes tratados com o comparador TKI *EGFR* (83%, 71%, 59% e 44% respetivamente). A análise dos parâmetros de avaliação pós-progressão demonstrou que o benefício da PFS foi amplamente preservado através de linhas de terapêutica subsequentes.

Tabela 4. Resultados de eficácia do FLAURA segundo avaliação pelo investigador

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=279)	Comparador TKI <i>EGFR</i> (gefitinib ou erlotinib) (N=277)
Sobrevivência livre de progressão		
Número de acontecimentos (maturidade de 62%)	136 (49)	206 (74)
Mediana, meses (IC 95%)	18,9 (15,2; 21,4)	10,2 (9,6; 11,1)
HR (IC 95%); valor- <i>p</i>	0,46 (0,37; 0,57); $p<0,0001$	
Sobrevivência global		
Número de mortes (maturidade de 58%)	155 (56)	166 (60)
OS mediana em meses (IC 95%)	38,6 (34,5; 41,8)	31,8 (26,6; 36,0)

HR (IC 95,05%); valor- <i>p</i>	0,799 (0,641; 0,997); <i>p</i> =0,0462 [†]	
Taxa de resposta objetiva*¹		
Número de respostas (n), Taxa de Resposta (IC 95%)	223 80% (75; 85)	210 76% (70; 81)
Taxa de probabilidade (<i>Odds ratio</i>) (IC 95%); valor- <i>p</i>	1,3 (0,9; 1,9); <i>p</i> =0,2421	
Duração de resposta (DoR)*		
Mediana, meses (IC 95%)	17,2 (13,8; 22,0)	8,5 (7,3; 9,8)
Segunda PFS após início da primeira terapêutica subsequente (PFS2)		
Número de doentes com segunda progressão (%)	73 (26)	106 (38)
PFS2 mediana, meses (IC 95%)	NE (23,7; NE)	20,0 (18,0; NE)
HR (IC 95%); valor- <i>p</i>	0,58 (0,44; 0,78); <i>p</i> =0,0004	
Tempo desde a aleatorização até ao primeiro tratamento subsequente ou morte (TFST)		
Número de doentes que recebeu o primeiro tratamento subsequente ou faleceu (%)	115 (41)	175 (63)
TFST mediana, meses (IC 95%)	23,5 (22,0; NE)	13,8 (12,3; 15,7)
HR (IC 95%); valor- <i>p</i>	0,51 (0,40; 0,64); <i>p</i> <0,0001	
Tempo desde a aleatorização até ao segundo tratamento subsequente ou morte (TSST)		
Número de doentes que recebeu o segundo tratamento subsequente ou faleceu (%)	75 (27)	110 (40)
TSST mediana, meses (IC 95%)	NE (NE; NE)	25,9 (20,0; NE)
HR (IC 95%); valor- <i>p</i>	0,60 (0,45; 0,80); <i>p</i> =0,0005	

HR=Probabilidade de Risco (*Hazard Ratio*); IC=Intervalo de Confiança; NE=Não Estimável; Resultados de PFS, ORR, DoR e PFS2 baseados na avaliação RECIST do investigador

*Baseado numa resposta não confirmada

Tempo de seguimento mediano foi de 15,0 meses para doentes a receber TAGRISSO e 9,7 meses para doentes a receber comparador TKI EGFR

Tempo de seguimento mediano de sobrevivência foi de 35,8 meses para doentes a receber TAGRISSO e 27,0 meses para doentes a receber comparador TKI EGFR

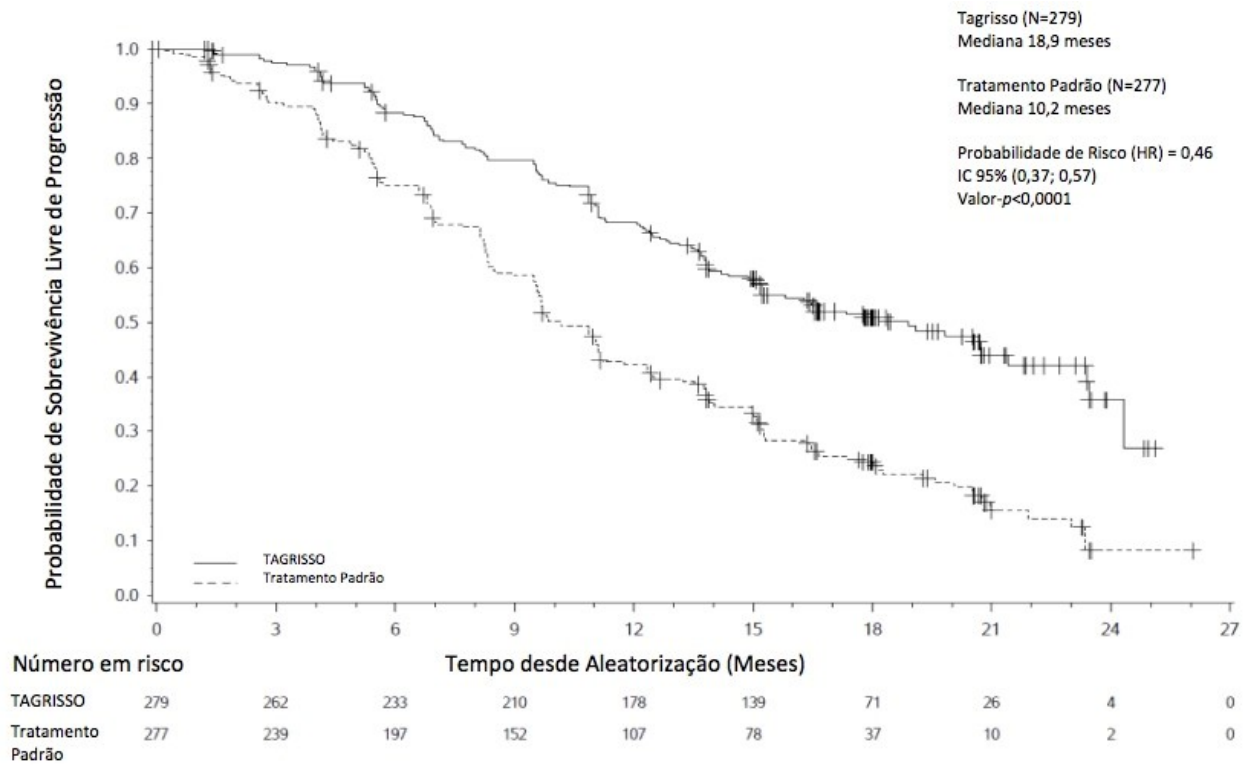
Resultados PFS, ORR, DoR, PFS2, TFST e TSST são dos dados de *cut-off* a 12 de junho de 2017. Resultados OS são dos dados de *cut-off* a 25 de junho de 2019.

Uma HR <1 favorece TAGRISSO, uma Taxa de probabilidade (*Odds ratio*) >1 favorece TAGRISSO

[†]Ajustada para uma análise interina (maturidade de 25%) foi necessário um valor-*p*<0,0495 para atingir significado estatístico

¹Resultados ORR da Revisão Central Independente em Ocultação (RCIO) foram consistentes com os notificados através da avaliação pelo investigador; Avaliação de ORR pela RCIO foi 78% (IC 95%: 73; 83) para TAGRISSO e 70% (IC 95%: 65; 76) para comparador TKI EGFR.

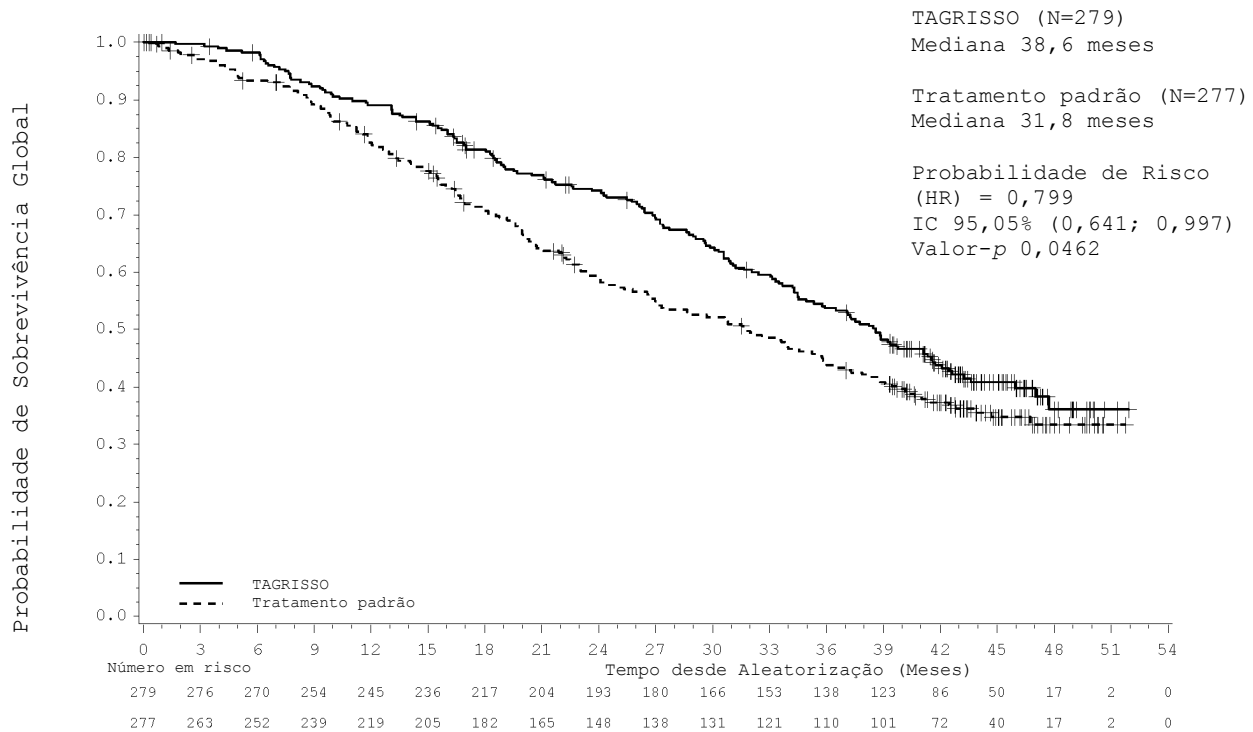
Figura 3. Curvas Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador no FLAURA



+ Doentes censurados.

Os valores na base da figura indicam número de indivíduos em risco.

Figura 4. Curvas Kaplan-Meier de sobrevivência global no FLAURA



+ Doentes censurados.

Os valores na base da figura indicam o número de indivíduos em risco.

O benefício PFS de TAGRISSO comparado ao comparador TKI EGFR foi consistente em todas as análises de subgrupos pré-definidos, incluindo etnia, idade, gênero, história de tabagismo, estado das metástases no SNC à entrada no estudo e tipo de mutação do *EGFR* (deleção do Exão 19 ou L858R).

Dados de eficácia para metástases no SNC no estudo FLAURA

Doentes com metástases no SNC sem necessitar de esteroides e com estado neurológico estável durante pelo menos duas semanas após completarem terapia definitiva e esteroides foram elegíveis para serem aleatorizados no estudo FLAURA. Dos 556 doentes, 200 doentes tinham disponíveis tomografias axiais computadorizadas (TAC) cerebrais basais. Uma avaliação desses exames pela RCIO resultou no subgrupo de 128/556 (23%) doentes com metástases no SNC e esses dados estão resumidos na Tabela 5. No FLAURA, a eficácia no SNC avaliada por RECIST v1.1 demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da PFS no SNC (HR=0,48; IC 95% 0,26; 0,86, $p=0,014$).

Tabela 5. Eficácia no SNC avaliada pela RCIO em doentes com metástases no SNC numa TAC cerebral no início do FLAURA

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO N=61	Comparador TKI EGFR (gefitinib ou erlotinib) N=67
Sobrevivência livre de progressão no SNC¹		
Número de acontecimentos (%)	18 (30)	30 (45)
Mediana, meses (IC 95%)	NE (16,5; NE)	13,9 (8,3; NE)
HR (IC 95%); valor- <i>p</i>	0,48 (0,26; 0,86); <i>p</i> =0,014	
Sobrevivência livre de progressão no SNC e sobrevivência aos 6 meses (%) (IC 95%)	87 (74; 94)	71 (57; 81)
Sobrevivência livre de progressão no SNC e sobrevivência aos 12 meses (%) (IC 95%)	77 (62; 86)	56 (42; 68)

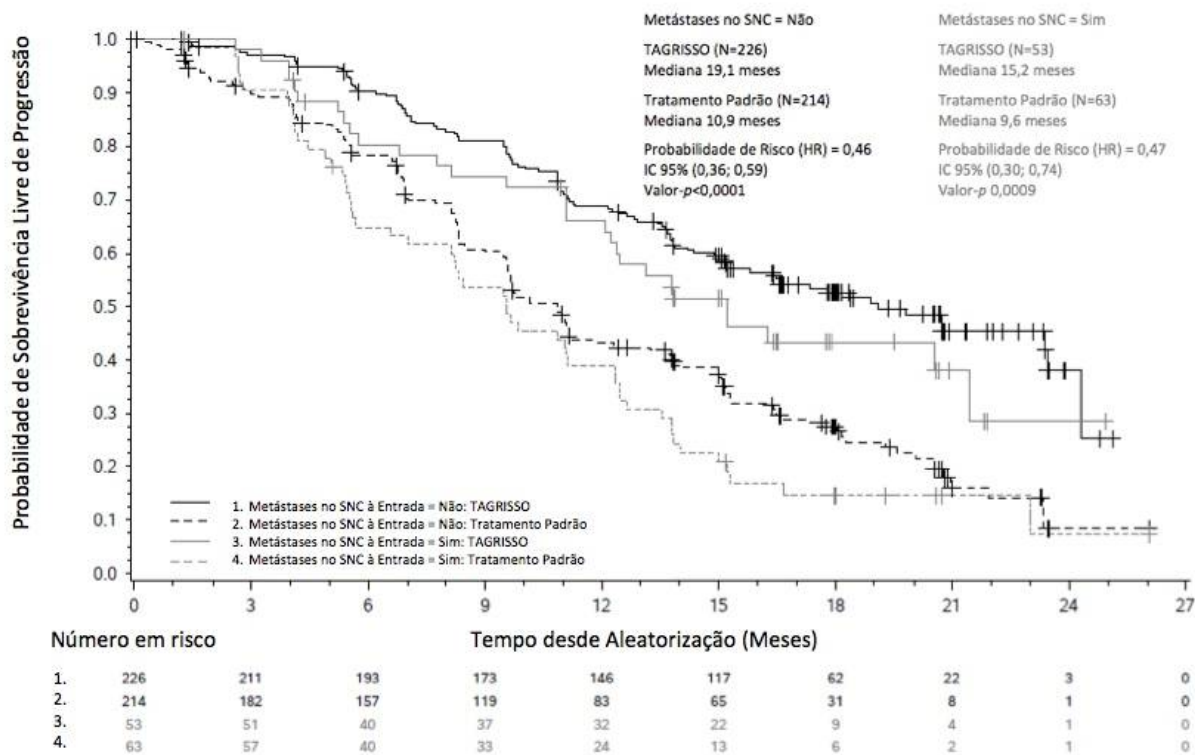
HR=Probabilidade de Risco (*Hazard Ratio*); IC=Intervalo de Confiança, NE= Não Estimável

Uma HR <1 favorece TAGRISSO, uma *Odds ratio*>1 favorece TAGRISSO

¹ PFS no SNC determinada por RECIST v1.1 pela RCIO SNC (segundo RCIO lesões no SNC mensuráveis e não mensuráveis basais) n=61 para TAGRISSO e n=67 para comparador TKI EGFR; respostas não confirmadas.

A PFS no subgrupo pré-especificado baseada no estado das metástases no SNC (identificadas inicialmente pelo local da lesão no SNC, história clínica, e/ou cirurgia prévia, e/ou radioterapia prévia para metástases no SNC) à entrada no estudo foi realizada no FLAURA e é apresentada na Figura 5. Independentemente do estado da lesão no SNC à entrada no estudo, os doentes no braço TAGRISSO demonstraram um benefício de eficácia sobre aqueles no braço comparador TKI EGFR e houve menos doentes com novas lesões no SNC no braço TAGRISSO comparativamente ao braço comparador TKI EGFR (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] em comparação com o comparador TKI EGFR, 34/277 [12,3%]). No subgrupo de doentes sem lesões no SNC basais, houve um número menor de novas lesões no SNC no braço TAGRISSO em comparação com o braço comparador TKI EGFR (7/226 [3,1%] vs. 15/214 [7,0%], respetivamente).

Figura 5. PFS global pela avaliação do investigador do estado das metástases no SNC à entrada no estudo, curva Kaplan-Meier (análise completa) no FLAURA



+ Doentes censurados.

Os valores na base da figura indicam número de indivíduos em risco.

Resultados notificados pelos doentes

Sintomas notificados pelos doentes e qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) foram recolhidos eletronicamente utilizando o Questionário da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Cancro (EORTC QLQ-C30) e o seu módulo para cancro do pulmão (EORTC QLQ-LC13). O LC13 foi recolhido inicialmente uma vez por semana durante as primeiras 6 semanas, depois a cada 3 semanas antes e depois da progressão. O C30 foi avaliado a cada 6 semanas antes e depois da progressão. No início do estudo, não foram observadas diferenças nos sintomas notificados pelos doentes, função ou HRQoL entre os braços TAGRISSO e comparador TKI EGFR (gefitinib ou erlotinib). A adesão nos primeiros 9 meses foi geralmente alta ($\geq 70\%$) e semelhante em ambos os braços.

Análise dos principais sintomas de cancro do pulmão

Os dados recolhidos no início do estudo até ao mês 9 mostraram melhorias similares nos grupos TAGRISSO e comparador TKI EGFR para os cinco principais sintomas pré-especificados no PRO (tosse, dispneia, dor torácica, fadiga e perda de apetite), com a melhoria da tosse a atingir no ponto de corte (*cutoff*) relevância clinicamente estabelecida. Até ao mês 9, não houve diferenças clinicamente significativas nos sintomas notificados pelos doentes entre os grupos TAGRISSO e comparador TKI EGFR (avaliados por uma diferença de ≥ 10 pontos).

Análise HRQoL e melhoria na funcionalidade física

Ambos os grupos notificaram melhorias semelhantes na maioria dos domínios funcionais e no estado de saúde global/HRQoL, indicando que o estado geral de saúde dos doentes melhorou. Até ao mês 9, não

houve diferenças clinicamente significativas entre os grupos TAGRISSO e comparador TKI EGFR na funcionalidade física ou HRQoL.

Doentes com CPNPC pré-tratados e T790M positiva - AURA3

A eficácia e segurança de TAGRISSO no tratamento de doentes com CPNPC T790M localmente avançado ou metastático cuja doença progrediu com ou após tratamento com TKI EGFR, foi demonstrada num estudo de Fase 3 (AURA3) aleatorizado, aberto, controlado com substância ativa. Todos os doentes com CPNPC e mutação positiva T790M do *EGFR* tiveram confirmação pelo teste cobas de mutação do *EGFR* realizado num laboratório central antes da aleatorização. O estado da mutação T790M foi também avaliado utilizando ADNct extraído de uma amostra de plasma recolhida durante a triagem. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PFS), avaliada pelo investigador. Outras medidas de resultado de eficácia incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR), duração de resposta (DoR) e sobrevivência global (OS) avaliadas pelo investigador.

Os doentes foram aleatorizados numa proporção 2:1 (TAGRISSO:duplete de quimioterapia à base de platina) para receber TAGRISSO (n=279) ou duplete de quimioterapia à base de platina (n=140). A aleatorização foi estratificada por etnia (Asiática e não-Asiática). Os doentes no braço de TAGRISSO receberam TAGRISSO 80 mg por via oral uma vez por dia até intolerância à terapêutica, ou após determinação pelo investigador que o doente já não estava a receber benefício clínico. A quimioterapia consistiu em pemetrexedo 500 mg/m² com carboplatina AUC5 ou pemetrexedo 500 mg/m² com cisplatina 75 mg/m² no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias até 6 ciclos. Os doentes cuja doença não progrediu após quatro ciclos de quimioterapia à base de platina podiam receber terapêutica de manutenção com pemetrexedo (pemetrexedo 500 mg/m² no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias). Os indivíduos no braço de quimioterapia que tiveram progressão radiológica objetiva (avaliada pelo investigador e confirmada por uma revisão central independente da imagem) tiveram a oportunidade de iniciar tratamento com TAGRISSO.

As características demográficas e de doença basais da população total em estudo foram: idade mediana 62, ≥ 75 anos de idade (15%), mulheres (64%), Caucasianos (32%), Asiáticos (65%), não fumadores (68%), estado funcional segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 0 ou 1 (100%). Cinquenta e quatro por cento (54%) dos doentes apresentavam metástases viscerais extratorácicas, incluindo 34% com metástases no SNC (identificadas inicialmente pelo local da lesão no SNC, história clínica, e/ou cirurgia prévia, e/ou radioterapia prévia às metástases no SNC) e 23% com metástases hepáticas. Quarenta e dois por cento (42%) dos doentes tinham doença óssea metastática.

O AURA3 demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS nos doentes tratados com TAGRISSO em comparação com quimioterapia. Os resultados de eficácia do AURA3 segundo avaliação pelo investigador estão resumidos na Tabela 6 e a curva de Kaplan-Meier para PFS é apresentada na Figura 6. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento na análise final da OS.

Tabela 6. Resultados de eficácia do AURA3 segundo avaliação pelo investigador

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO (N=279)	Quimioterapia Pemetrexedo/Cisplatina ou Pemetrexedo/Carboplatina (N=140)
Sobrevivência livre de progressão		
Número de acontecimentos (maturidade %)	140 (50)	110 (79)

Mediana, meses (IC 95%)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (IC 95%); valor- <i>p</i>	0,30 (0,23; 0,41); <i>p</i> <0,001	
Sobrevivência global (OS)¹		
Número de mortes (maturidade %)	188 (67,4)	93 (66,4)
OS Mediana, meses (IC 95%)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)
HR (IC 95,56%); valor- <i>p</i>	0,87 (0,67; 1,13); <i>p</i> =0,277	
Taxa de resposta objetiva²		
Número de respostas, taxa de resposta (IC 95%)	197 71% (65; 76)	44 31% (24; 40)
Taxa de probabilidade (<i>Odds ratio</i>) (IC 95%); valor- <i>p</i>	5,4 (3,5; 8,5); <i>p</i> <0,001	
Duração de resposta (DoR)²		
Mediana, meses (IC 95%)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)

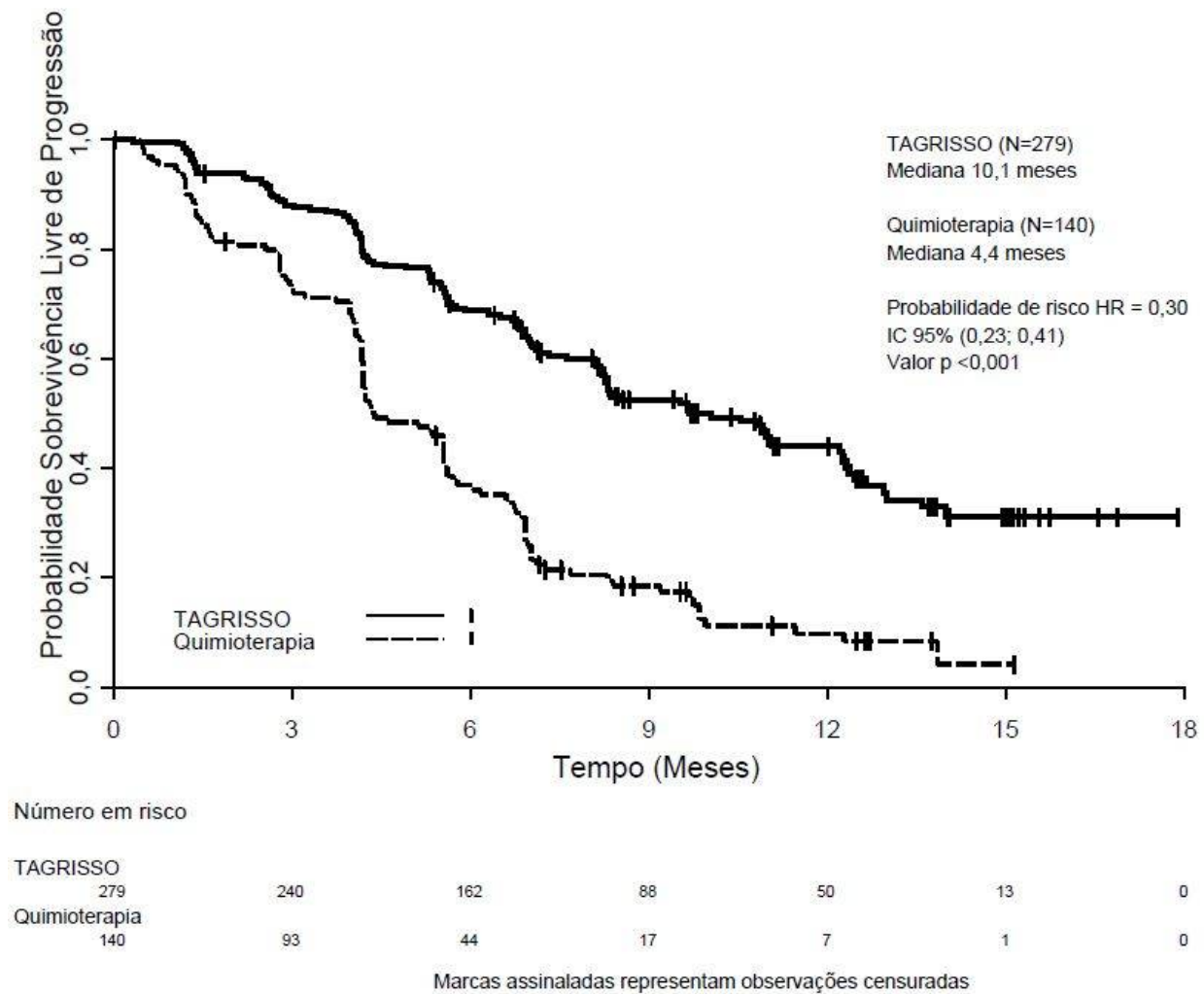
HR=Probabilidade de Risco (*Hazard Ratio*); IC=intervalo de confiança; NE=não-estimável; OS=Sobrevivência Global

Todos os resultados de eficácia são baseados na avaliação RECIST do investigador

¹A análise final de OS foi realizada aos 67% de maturidade. O IC para a HR foi ajustada para as análises interinas prévias. A análise OS não foi ajustada para os possíveis efeitos de confundimento devido ao cruzamento dos braços terapêuticos (*crossover*) (99 [71%] de doentes no braço de quimioterapia receberam tratamento subsequente com osimertinib).

²Resultados ORR e DoR avaliados pelo investigador foram consistentes com os notificados pela Revisão Central Independente em Ocultação (RCIO); Avaliação RCIO de ORR foi 64,9% [IC 95%: 59,0; 70,5] para osimertinib e 34,3% [IC 95%: 26,5; 42,8] para quimioterapia; Avaliação RCIO de DoR foi 11,2 meses (IC 95%: 8,3; NE) para osimertinib e 3,1 meses (IC 95%: 2,9; 4,3) para quimioterapia.

Figura 6. Curvas Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador no AURA3



A análise de sensibilidade da PFS foi realizada por uma Revisão Central Independente em Ocultação (RCIO) e mostrou uma PFS mediana de 11,0 meses com TAGRISSO em comparação com 4,2 meses com quimioterapia. Esta análise demonstrou um efeito de tratamento consistente (HR 0,28; IC 95%: 0,20; 0,38) com o observado na avaliação pelo investigador.

Em todos os subgrupos pré-definidos analisados, incluindo etnia, idade, género, história de tabagismo e mutação do *EGFR* (deleção de Exon 19 e L858R), observaram-se consistentemente melhorias clinicamente significativas na PFS com HRs inferiores a 0,50 a favor dos doentes que receberam TAGRISSO em comparação com os que receberam quimioterapia.

Dados de eficácia para metástases no SNC no estudo AURA3

Doentes com metástases cerebrais assintomáticas e estáveis que não necessitavam de esteroides durante pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento do estudo foram elegíveis para serem aleatorizados para o estudo. Uma avaliação de eficácia no SNC através de RECIST v1.1 pela RCIO no subgrupo de 116/419 (28%) doentes identificados por terem metástases no SNC numa tomografia axial computadorizada (TAC) cerebral no início do estudo está resumida na Tabela 7.

Tabela 7. Eficácia no SNC avaliada pela RCIO em doentes com metástases no SNC numa TAC cerebral no início do AURA3

Parâmetro de eficácia	TAGRISSO	Quimioterapia Pemetrexedo/Cisplatina ou Pemetrexedo/Carboplatina
Taxa de resposta objetiva no SNC¹		
Taxa de resposta no SNC % (n/N) (IC 95%)	70% (21/30) (51; 85)	31% (5/16) (11%, 59%)
Taxa de probabilidade (<i>Odds ratio</i>) (IC 95%); valor- <i>p</i>	5,1 (1,4; 21); <i>p</i> =0,015	
Duração de resposta no SNC²		
Mediana, Meses (IC 95%)	8,9 (4,3; NE)	5,7 (NE; NE)
Taxa de controlo da doença no SNC		
Taxa de controlo da doença no SNC	87% (65/75) (77; 93)	68% (28/41) (52; 82)
Taxa de probabilidade (<i>Odds ratio</i>) (IC 95%); valor- <i>p</i>	3 (1,2; 7,9); <i>p</i> =0,021	
Sobrevivência livre de progressão no SNC³	N=75	N=41
Número de acontecimentos (maturidade %)	19 (25)	16 (39)
Mediana, meses (IC 95%)	11,7 (10; NE)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (IC 95%); valor- <i>p</i>	0,32 (0,15; 0,69); <i>p</i> =0,004	

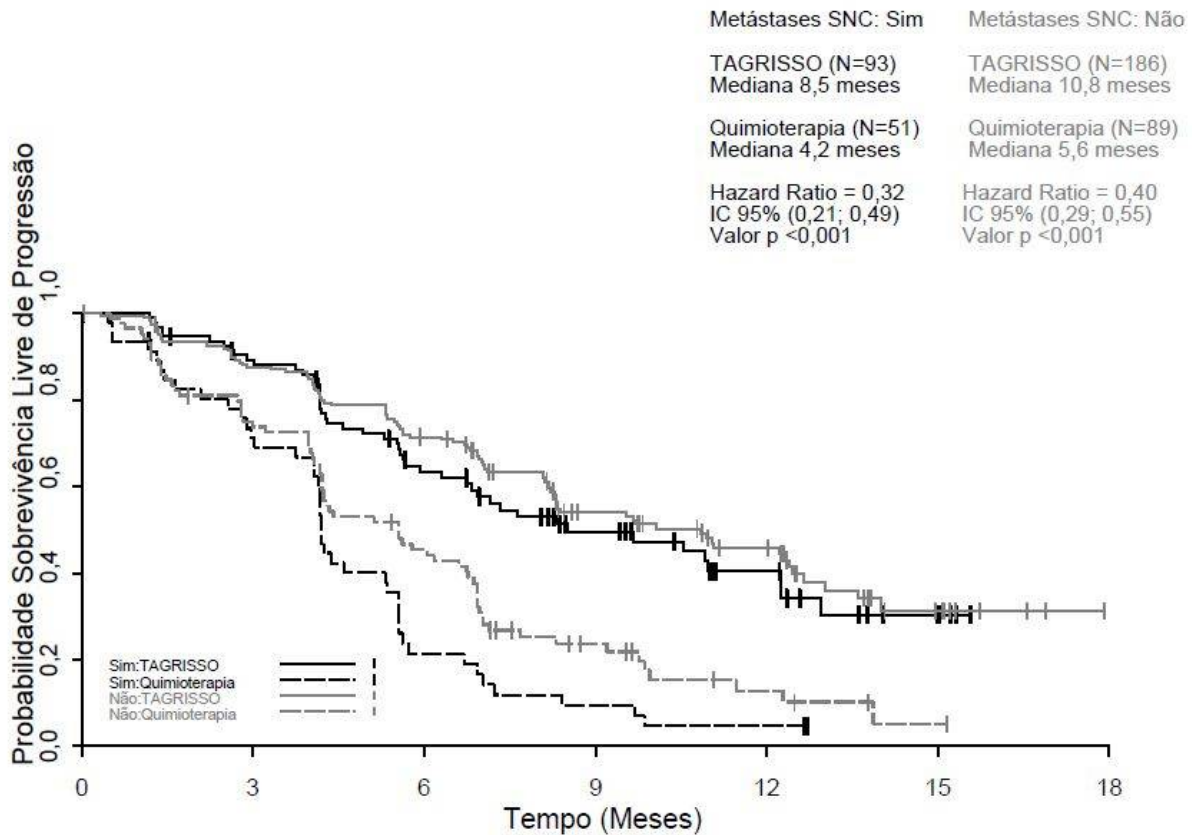
¹ Taxa de Resposta Objetiva no SNC e Duração de Resposta determinada por RECIST v1.1 pela RCIO SNC para população avaliável para resposta (lesões no SNC mensuráveis no início pela RCIO) n=30 para TAGRISSO e n=16 para Quimioterapia

² Baseado apenas em doentes com resposta; DoR definida como o tempo desde a data da primeira resposta documentada (resposta completa ou resposta parcial) até acontecimento de progressão ou morte; DCR definida como a proporção de doentes com resposta (resposta completa ou resposta parcial), ou doença estável ≥ 6 semanas

³ Sobrevivência Livre de Progressão no SNC determinada por RECIST v1.1 pela RCIO SNC na análise completa da população (segundo RCIO lesões no SNC mensuráveis ou não mensuráveis iniciais) n=75 para TAGRISSO e n=41 para Quimioterapia
Uma HR <1 favorece TAGRISSO

Uma análise no subgrupo PFS pré-especificado baseada no estado das metástases no SNC à entrada do estudo foi realizada em AURA3 e é mostrada na Figura 7.

Figura 7. PFS Global pela avaliação do investigador do estado das metástases no SNC à entrada no estudo, curva Kaplan-Meier (análise completa) no AURA3



O AURA3 demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS para os doentes a receber TAGRISSO em comparação com aqueles que receberam quimioterapia independentemente do estado das metástases no SNC à entrada do estudo.

Resultados notificados pelos doentes

Sintomas notificados pelos doentes e HRQoL foram recolhidos eletronicamente utilizando o Questionário da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Cancro (EORTC QLQ-C30) e o seu módulo para cancro do pulmão (EORTC QLQ-LC13). O LC13 foi recolhido inicialmente uma vez por semana durante as primeiras 6 semanas, depois a cada 3 semanas antes e depois da progressão. O C30 foi avaliado a cada 6 semanas antes e depois da progressão.

Análise dos principais sintomas de cancro do pulmão

TAGRISSO melhorou os sintomas de cancro do pulmão notificados pelo doente em comparação com a quimioterapia, demonstrando uma diferença estatisticamente significativa na variação da média desde o início *versus* quimioterapia durante o período de tempo total desde a aleatorização até 6 meses, para 5 sintomas principais pré-especificados no PRO (perda de apetite, tosse, dor torácica, dispneia, e fadiga) como mostrado na Tabela 8.

Tabela 8. Modelo Misto de Medidas Repetidas – Principais sintomas de cancro do pulmão - variação média desde o início para doentes TAGRISSO em comparação com quimioterapia

	Perda de apetite		Tosse		Dor torácica		Dispneia		Fadiga	
Braços	TAGRISSO (279)	Quimioterapia (140)	TAGRISSO (279)	Quimioterapia (140)	TAGRISSO (279)	Quimioterapia (140)	TAGRISSO (279)	Quimioterapia (140)	TAGRISSO (279)	Quimioterapia (140)
N	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Média Ajustada	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Diferença Estimada (IC 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	

Média ajustada e diferenças estimadas obtidas a partir de um Modelo Misto de análise de Medidas Repetidas (MMMR). O modelo incluiu doente, tratamento, visita, interação tratamento-por-visita, pontuação dos sintomas iniciais, e pontuação dos sintomas iniciais por interação na visita e utilização de uma matriz de covariância não estruturada.

Análise HRQoL e melhoria na funcionalidade física

Doentes em TAGRISSO tinham mais oportunidades de alcançar uma melhoria clinicamente significativa de 10 ou mais pontos no estado geral de saúde e na funcionalidade física no questionário EORTC-C30 em comparação com quimioterapia durante o período do estudo com um *Odds Ratio* (OR) para estado geral de saúde de 2,11; (IC 95% 1,24; 3,67; $p=0,007$); OR da funcionalidade física de 2,79 (IC 95% 1,50; 5,46; $p=0,002$).

Doentes com CPNPC pré-tratados e T790M positiva - AURAex e AURA2

Dois estudos clínicos abertos e de braço único, o AURAex (Coorte de extensão de Fase 2, (n=201)) e AURA2 (n=210) foram realizados em doentes com cancro do pulmão com mutação positiva T790M do *EGFR* que tinham progredido numa ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo um TKI *EGFR*. Foi requisito que todos os doentes tivessem CPNPC com mutação positiva T790M *EGFR*, identificada pelo teste cobas para mutações do *EGFR* realizado num laboratório central, antes do tratamento. O estado da mutação T790M também foi avaliado retrospectivamente utilizando ADNct extraído de amostra de plasma recolhido durante a triagem. Todos os doentes receberam TAGRISSO na dose de 80 mg uma vez por dia. O resultado de eficácia primário medido nestes dois estudos foi a ORR de acordo com RECIST v1.1, conforme avaliado por uma Revisão Central Independente em Ocultação (RCIO). Os resultados de eficácia secundários medidos incluíram a Duração de Resposta (DoR) e Sobrevida Livre de Progressão (PFS).

As características basais da população total em estudo (AURAex e AURA2) foram as seguintes: idade mediana 63 anos, 13,1% tinham ≥ 75 anos de idade, mulheres (68%), Caucasianos (36%), Asiáticos (60%). Todos os doentes receberam pelo menos uma linha de tratamento prévia. Trinta e um por cento (31%) (N=129) tinham recebido 1 linha de tratamento prévio (apenas tratamento TKI-EGFR), 69% (N=282) tinham recebido 2 ou mais linhas prévias. Setenta e dois por cento (72%) dos doentes eram não fumadores e 100% tinham um estado funcional segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) de 0 ou 1. Cinquenta e nove por cento (59%) dos doentes apresentavam metástases viscerais extratorácicas, incluindo 39% com metástases no SNC (identificadas inicialmente pelo local da lesão no SNC, história clínica, e/ou cirurgia prévia e/ou radioterapia anterior às metástases no SNC) e 29% com metástases hepáticas. Quarenta e sete por cento (47%) dos doentes tinham doença óssea metastática. A duração mediana de seguimento para PFS foi 12,6 meses.

Nos 411 doentes com mutação positiva T790M do *EGFR* pré-tratados, a ORR total avaliada por Revisão Central Independente em Ocultação (RCIO) foi de 66% (IC 95%: 61; 71). Em doentes com uma resposta confirmada pela RCIO, a DoR mediana foi de 12,5 meses (IC 95%: 11,1; NE). A ORR da RCIO no AURAex foi de 62% (IC 95%: 55; 68) e de 70% (IC 95%: 63; 77) no AURA2. A PFS mediana foi 11,0 meses (IC 95%: 9,6; 12,4).

Taxas de resposta objetiva segundo RCIO acima de 50% foram observadas em todos os subgrupos pré-definidos analisados incluindo linhas terapêuticas, etnicidade, idade e região.

Na população avaliável para resposta, 85% (223/262) tinham resposta documentada no momento da primeira TAC (6 semanas); 94% (247/262) tinham resposta documentada no momento da segunda TAC (12 semanas).

Dados de eficácia metástases no SNC nos estudos de Fase 2 (AURAex e AURA2)

A avaliação de eficácia no SNC pela RCIO utilizando RECIST v 1.1 foi realizada num subgrupo de 50 (dos 411) doentes identificados como tendo metástases no SNC mensuráveis numa TAC cerebral inicial. Observou-se uma ORR no SNC de 54% (27/50 doentes; IC 95%: 39,3; 68,2), sendo 12% destas respostas, respostas completas.

Não foram realizados estudos clínicos em doentes CPNPC com mutação positiva T790M do *EGFR* *de novo*.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com TAGRISSO em todos os subgrupos da população pediátrica em CPNPC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de osimertinib foram caracterizados em indivíduos saudáveis e doentes com CPNPC. Com base na análise farmacocinética da população, a depuração plasmática aparente do osimertinib é de 14,3 l/h, o volume de distribuição aparente é de 918 l e a semivida terminal é aproximadamente 44 horas. A AUC e a C_{max} aumentaram proporcionalmente à dose, no intervalo de doses de 20 a 240 mg. A administração de osimertinib uma vez por dia resulta aproximadamente numa acumulação de 3-vezes com exposições no estado estacionário alcançadas após 15 dias de terapia. No estado estacionário as concentrações de plasma circulante são normalmente mantidas num intervalo de 1,6 vezes ao longo do intervalo de administração de 24 horas.

Absorção

Após a administração de TAGRISSO o pico de concentração plasmática de osimertinib foi alcançado com um T_{max} mediano (min-max) de 6 (3-24) horas, com vários picos observados ao longo das 24 horas em alguns doentes. A biodisponibilidade absoluta de TAGRISSO é de 70% (IC 90% 67; 73). Com base num estudo clínico farmacocinético em doentes com 80 mg, os alimentos não alteraram a biodisponibilidade do osimertinib numa extensão clinicamente relevante, (AUC aumentou em 6% (IC 90% -5; 19) e C_{max} diminuiu em 7% (IC 90% -19; 6)). Em voluntários saudáveis a tomar comprimidos de 80 mg, cujo pH gástrico foi elevado pela toma de omeprazole durante 5 dias, a taxa de exposição ao osimertinib não foi afetada (AUC e C_{max} aumentaram em 7% e 2%, respetivamente) com IC 90% para rácios de exposição contidos dentro dos limites 80-125%.

Distribuição

O volume médio de distribuição de osimertinib no estado estacionário (V_{ss}/F) estimado na população é de 918 l, indicando uma distribuição extensiva nos tecidos. *In vitro*, a ligação de osimertinib às proteínas plasmáticas é 94,7% (5,3% livre). Osimertinib demonstrou igualmente ligação covalente às proteínas plasmáticas de ratos e humanos, albumina sérica humana e hepatócitos humanos e de ratos.

Biotransformação

Estudos *in vitro* indicam que o osimertinib é metabolizado predominantemente pelo CYP3A4 e pelo CYP3A5. Contudo, com os dados atualmente disponíveis, não podem ser totalmente excluídas vias metabólicas alternativas. Com base em estudos *in vitro*, depois da toma oral de osimertinib foram subsequentemente identificados no plasma, de espécies pré-clínicas e em humanos, dois metabolitos farmacologicamente ativos (AZ7550 e AZ5104). O AZ7550 mostrou perfil farmacológico semelhante ao TAGRISSO, enquanto o AZ5104 mostrou potência superior em ambos os EGFR, mutados e selvagens. Ambos os metabolitos apareceram lentamente no plasma após administração de TAGRISSO aos doentes, numa média (min-max) T_{max} de 24 (4-72) e 24 (6-72) horas, respetivamente. No plasma humano, o osimertinib inalterado representou cerca de 0,8%, com os 2 metabolitos a contribuir 0,08% e 0,07% da radioatividade total, com a maioria da radioatividade covalentemente ligada às proteínas plasmáticas. A exposição geométrica média de ambos AZ5104 e AZ7550, baseada na AUC, foi aproximadamente 10% cada da exposição do osimertinib no estado estacionário.

As principais vias de metabolização do osimertinib foram a oxidação e a desalquilação. Pelo menos 12 componentes foram observados no agrupamento de amostras humanas urinárias e fecais com 5 componentes representando > 1% da dose de osimertinib inalterado, AZ5104 e AZ7550, representado aproximadamente 1,9; 6,6 e 2,7% da dose enquanto o aduto cisteínico (M21) e o metabolito desconhecido (M25) representaram 1,5% e 1,9% da dose, respetivamente.

Tendo por base estudos *in vitro*, com concentrações clinicamente relevantes, o osimertinib é um inibidor competitivo do CYP 3A4/5, mas não do CYP-1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 2E1. Em concentrações hepáticas clinicamente relevantes, com base em estudos *in vitro*, o osimertinib não é um inibidor de UGT1A1 nem de UGT2B7. A inibição intestinal de UGT1A1 é possível, mas o seu impacto clínico é desconhecido.

Eliminação

Na recolha de amostras por um período de 84 dias observou-se que após uma toma oral única de 20 mg, 67,8% da dose foi recuperada nas fezes (1,2% inalterada) enquanto 14,2% da dose administrada (0,8% inalterada) foi encontrada na urina. O osimertinib inalterado representa aproximadamente 2% da eliminação com 0,8% na urina e 1,2% nas fezes.

Interações com proteínas transportadoras

Estudos *in vitro* demonstraram que o osimertinib não é um substrato de OATP1B1 e OATP1B3. *In vitro*, em concentrações clinicamente relevantes, o osimertinib não inibe o OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 e MATE2K.

Com base em estudos *in vitro* o osimertinib é um substrato da P-gp e da BCRP, mas em doses clínicas, as interações clinicamente relevantes são pouco prováveis. Baseado em dados *in vitro*, o osimertinib é um inibidor da BCRP e P-gp (ver secção 4.5).

Populações Especiais

Numa análise farmacocinética com base na população (n=1.367), não foram identificadas relações clinicamente significativas entre a exposição prevista no estado estacionário (AUC_{ss}) e idade do doente (intervalo: 25 a 91 anos), género (65% feminino), etnia (incluindo Caucasianos, Asiáticos, Japoneses, Chineses e doentes não-Caucasianos-não-Asiáticos), linha de terapêutica e estado tabágico (n=34 fumadores, n=419 ex-fumadores). A análise farmacocinética (PK) da população indicou que o peso corporal foi uma covariável significativa com menos de 20% de variação na AUC_{ss} expectável do osimertinib através do intervalo de peso corporal de 88 kg a 43 kg respetivamente (*quartis* 95% a 5%) quando comparado com a AUC_{ss} para o peso corporal mediano de 61 kg. Considerando os extremos de peso corporal, desde < 43 kg a >88 kg, os rácios do metabolito AZ5104 variaram desde 11,8% a 9,6% enquanto para AZ7550 variaram desde 12,8% a 8,1% respetivamente. Com base na análise PK populacional, a seralbumina foi identificada como uma covariável significativa com uma variação de < 30% na AUC_{ss} esperada do osimertinib em todo o intervalo de albumina de 29 a 46 g/l respetivamente (*quartis* 95% a 5%) quando comparada com a AUC_{ss} da albumina inicial mediana de 39 g/l. Estas alterações na exposição devido ao peso corporal ou diferenças na albumina basal não foram consideradas clinicamente relevantes.

Compromisso hepático

O osimertinib é maioritariamente eliminado através do fígado. Num estudo clínico, doentes com diferentes tipos de tumores sólidos avançados e com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A, pontuação média=5,3; n=7) ou compromisso hepático moderado (Child Pugh B, pontuação média=8,2; n=5) não tiveram aumentos na exposição comparativamente a doentes com função hepática normal (n=10) após uma dose única de 80 mg de TAGRISSO. A razão da média geométrica (IC 90%) da AUC e C_{max} de osimertinib foi de 63,3% (47,3; 84,5) e 51,4% (36,6; 72,3) em doentes com compromisso hepático ligeiro e 68,4% (49,6; 94,2) e 60,7% (41,6; 88,6) em doentes com compromisso hepático moderado; para o metabolito AZ5104 a AUC e C_{max} foi de 66,5% (43,4; 101,9) e 66,3% (45,3; 96,9) em doentes com compromisso hepático ligeiro e 50,9% (31,7; 81,6) e 44,0% (28,9; 67,1) em doentes com compromisso hepático moderado, comparativamente à exposição em doentes com função hepática normal. Com base na análise farmacocinética da população, não existiu qualquer relação entre os marcadores da função hepática (ALT, AST, bilirrubina) e a exposição ao osimertinib. O marcador de compromisso hepático albumina sérica mostrou um efeito na farmacocinética do osimertinib. Os estudos clínicos que foram realizados excluíram doentes com AST ou ALT > 2,5 x limite superior da normalidade (LSN), ou se devido a malignidade subjacente, > 5,0 x LSN ou com bilirrubina total > 1,5 x LSN. Considerando uma análise farmacocinética de 134 doentes com compromisso hepático ligeiro, 8 doentes com compromisso hepático moderado e 1.216 doentes com função hepática normal as exposições do osimertinib foram semelhantes. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Num estudo clínico, doentes com compromisso renal grave (ClCr entre 15 e 30 ml/min; n=7) comparados a doentes com função renal normal (ClCr superior ou igual a 90 ml/min; n=8) após uma dose oral única de 80 mg de TAGRISSO apresentaram aumento da AUC de 1,85-vezes (IC 90%: 0,94; 3,64) e aumento da C_{max} de 1,19-vezes (IC 90%: 0,69; 2,07). Adicionalmente, com base na análise farmacocinética da população de 593 doentes com compromisso renal ligeiro (ClCr entre 60 e 90 ml/min), 254 doentes com compromisso renal moderado (ClCr entre 30 e 60 ml/min), 5 doentes com compromisso renal grave (ClCr entre 15 e 30 ml/min) e 502 doentes com função renal normal (superior ou igual a 90 ml/min), as exposições do osimertinib foram semelhantes. Os doentes com ClCr inferior ou igual a 10 ml/min não foram incluídos nos estudos clínicos.

Doentes com metástases cerebrais

As imagens PET após a administração de microdoses de [¹¹C]osimertinib em doentes com CPNPC com mutação positiva do *EGFR* com metástases cerebrais (n=4) e em voluntários saudáveis (n=7) demonstraram que a razão cérebro para plasma (K_p) era semelhante e que [¹¹C]osimertinib atravessou a barreira hematoencefálica rapidamente e foi distribuído homogeneamente por todas as regiões do cérebro em doentes e voluntários saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os principais resultados observados em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães compreendem alterações atróficas, inflamatórias e/ou degenerativas que afetam o epitélio da córnea (acompanhada por translúcências e opacidade da córnea em cães, num exame oftalmológico), trato GI (incluindo a língua), pele e trato reprodutivo masculino e feminino com alterações secundárias no baço. Estes resultados ocorreram a concentrações plasmáticas que estão abaixo das observadas em doentes na dose terapêutica de 80 mg. Os resultados presentes após 1 mês de dose foram largamente reversíveis dentro de 1 mês após a cessação da dose com exceção de recuperação parcial para algumas das alterações da córnea.

A degeneração da fibra do cristalino foi encontrada no estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em ratos com exposições 0,2 vezes a AUC humana, na dose clínica recomendada de 80 mg uma vez por dia. As opacidades do cristalino foram observadas pela primeira vez a partir da semana 52 deste estudo e mostraram um aumento gradual na incidência e gravidade com o aumento da duração da dosagem. A relevância clínica deste resultado não pode ser excluída.

Osimertinib penetrou a barreira hematoencefálica intacta do macaco *cynomolgus* (doseamento intravenoso), rato e murganho (administração oral).

Os dados não clínicos indicam que osimertinib e o seu metabolito (AZ5104) inibem o canal h-ERG e efeitos no prolongamento QTc não podem ser excluídos.

O osimertinib não causou danos genéticos nos ensaios *in vitro* e *in vivo*. O osimertinib não mostrou potencial carcinogénico quando foi administrado por vial oral a ratinhos transgénicos Tg rasH2 durante 26 semanas.

Um aumento da incidência de lesões vasculares proliferativas (hiperplasia angiomasosa e hemangioma) no gânglio linfático mesentérico foi observado no estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em ratos em exposições 0,2 vezes a AUC na dose clínica recomendada de 80 mg uma vez por dia, e é improvável que seja relevante para os humanos.

Toxicidade reprodutiva

Foram apresentadas alterações degenerativas nos testículos de ratos e cães expostos ao osimertinib por ≥ 1 mês, e verificou-se uma redução na fertilidade masculina em ratos após exposição ao osimertinib durante 3 meses. Estes resultados foram observados em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes. Os resultados patológicos observados nos testículos dos ratos após 1 mês de administração foram reversíveis; contudo uma declaração definitiva sobre a reversibilidade destas lesões em cães não pode ser feita.

Com base nos estudos em animais, poderá haver compromisso da fertilidade feminina, após tratamento com osimertinib. Nos estudos de toxicidade de dose repetida, em ratos expostos ao osimertinib por um período ≥ 1 mês a concentrações plasmáticas clinicamente relevantes foi observado um aumento da incidência de anestro, degeneração do corpo lúteo nos ovários e diminuição da espessura epitelial do útero e vagina. Estes resultados observados nos ovários após 1 mês de tratamento foram reversíveis. Num

estudo de fertilidade feminina em ratos, a administração de osimertinib numa dose de 20 mg/kg/dia (aproximadamente igual à dose clínica diária recomendada de 80 mg) não teve efeitos no ciclo éstrico ou no número de fêmeas que ficaram grávidas, mas causou mortes embrionárias precoces. Estes resultados mostraram evidência de reversibilidade após 1 mês de interrupção da dose.

Num estudo modificado de desenvolvimento embriofetal em ratos, o osimertinib causou letalidade embrionária quando administrado a fêmeas de ratos grávidas antes da implantação embrionária. Estes resultados foram observados numa dose materna tolerada de 20 mg/kg, onde a exposição foi equivalente à exposição humana na dose recomendada de 80 mg por dia (baseado no AUC total). Exposições a doses de 20 mg/kg e superiores durante a organogênese causaram redução dos pesos fetais, mas não foi detetado nenhum efeito adverso na morfologia fetal externa ou visceral. Quando osimertinib foi administrado a fêmeas de ratos grávidas durante a gestação e posteriormente durante a lactação inicial, foi demonstrada exposição ao osimertinib e seus metabolitos em crias lactantes e adicionalmente redução na sobrevivência das crias, bem como frágil crescimento (a doses de 20 mg/kg e superiores).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Celulose Microcristalina
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Estearilfumarato de Sódio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Dióxido de Titânio (E 171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de Ferro Amarelo (E 172)
Óxido de Ferro Vermelho (E 172)
Óxido de Ferro Preto (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não existem requisitos especiais de conservação para este medicamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters Alu/Alu perfurados de dose unitária. Embalagens de 30 x 1 comprimidos (3 blisters).

Blisters Alu/Alu perfurados de dose unitária. Embalagens de 28 x 1 comprimidos (4 blisters).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1086/002 80 mg 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 comprimidos revestidos por película

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 2 de fevereiro de 2016
Data da última renovação: 24 de março de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Description	Due date
Estudo de eficácia pós autorização (PAES): A fim de avaliar melhor a eficácia de Tagrisso em monoterapia para o tratamento adjuvante após ressecção tumoral completa em doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) em estadio IB-IIIa cujos tumores apresentam deleções do exão 19 do recetor do fator de crescimento epidérmico (<i>EGFR</i>) ou mutações de substituição do exão 21 (L858R), o Titular da AIM deve apresentar os resultados finais do estudo ADAURA.	Q2 2024

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

TAGRISSO 40 mg comprimidos revestidos por película
osimertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 40 mg de mesilato de osimertinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 x 1 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1086/001 40 mg 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1086/003 40 mg 28 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tagrisso 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

TAGRISSO 80 mg comprimidos revestidos por película
osimertinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg de mesilato de osimertinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 x 1 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1086/002 80 mg 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1086/004 80 mg 28 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tagrisso 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (PERFURADO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

TAGRISSO 40 mg comprimidos
osimertinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (PERFURADO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

TAGRISSO 80 mg comprimidos
osimertinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

TAGRISSO 40 mg comprimidos revestidos por película TAGRISSO 80 mg comprimidos revestidos por película osimertinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é TAGRISSO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar TAGRISSO
3. Como tomar TAGRISSO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar TAGRISSO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TAGRISSO e para que é utilizado

TAGRISSO contém a substância ativa osimertinib, que pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da proteína cinase que são utilizados para tratar cancro. TAGRISSO é utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro do pulmão chamado “cancro do pulmão de não-pequenas células”. Se um teste mostrou que seu cancro apresenta certas alterações (mutações) num gene chamado “*EGFR*” (recetor do fator de crescimento epidérmico), é provável que o seu cancro responda ao tratamento com TAGRISSO. TAGRISSO pode ser receitado para si:

- após remoção completa do seu cancro como um tratamento pós-cirúrgico (adjuvante)
ou
- como o primeiro medicamento que recebe para o seu cancro que se espalhou para outras partes do corpo
ou
- em determinadas circunstâncias, se o seu cancro tiver sido previamente tratado com outros medicamentos inibidores da proteína cinase.

Como funciona TAGRISSO

TAGRISSO funciona bloqueando o *EGFR* e pode ajudar a retardar ou a impedir o crescimento do seu cancro de pulmão. Também pode ajudar a reduzir o tamanho do tumor e evitar que o tumor volte a aparecer após remoção cirúrgica.

- Se está a receber TAGRISSO após remoção completa do seu cancro, significa que o seu cancro contém defeitos no gene *EGFR*, “deleção do exão 19” ou “mutação de substituição do exão 21”.
- Se TAGRISSO é o primeiro medicamento inibidor da proteína cinase que está a receber, significa que o seu cancro contém defeitos no gene *EGFR*, por exemplo “deleção do exão 19” ou “mutação de substituição do exão 21”.

- Se o seu cancro progrediu enquanto estava a ser tratado com outros medicamentos inibidores da proteína cinase, significa que o seu cancro contém um defeito genético chamado “T790M”. Devido a este defeito, outros medicamentos inibidores da proteína cinase podem não funcionar.

Se tiver dúvidas acerca da forma como este medicamento funciona ou porque lhe foi receitado este medicamento a si, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar TAGRISSO

Não tome TAGRISSO se:

- tem alergia (hipersensibilidade) ao osimertinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- está a tomar hipericão (*Hypericum perforatum*).

Se não tem a certeza fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar TAGRISSO.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar TAGRISSO se:

- sofreu de uma inflamação dos seus pulmões (uma condição chamada “doença pulmonar intersticial”)
- alguma vez já teve problemas cardíacos – o seu médico pode querer monitorizar de perto o seu estado.
- se tem histórico de problemas nos olhos.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Informe o seu médico imediatamente enquanto tomar este medicamento se:

- sentir uma súbita dificuldade em respirar acompanhada de tosse ou febre.
- a sua pele apresentar descamação grave.
- tem batimentos cardíacos rápidos ou irregulares, tonturas, vertigens, desconforto no peito, falta de ar e desmaios.
- tem os olhos húmidos, sensibilidade à luz, dor nos olhos, vermelhidão, ou alterações da visão. Para mais informação ver “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.
- se desenvolver febre persistente, nódoas negras ou hemorragias mais facilmente, cansaço crescente, pele pálida e infeção. Para mais informações ver “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.

Crianças e adolescentes

TAGRISSO não foi estudado em crianças e adolescentes. Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e TAGRISSO

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita. Isto porque TAGRISSO pode afetar a forma como alguns medicamentos funcionam. Igualmente alguns outros medicamentos podem afetar a forma como TAGRISSO funciona.

Informe o seu médico antes de tomar TAGRISSO se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

Os seguintes medicamentos podem reduzir a eficácia de TAGRISSO:

- Fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital – utilizado para a epilepsia ou convulsões.
- Rifabutina ou rifampicina – utilizado para a tuberculose (TB).
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas utilizado para a depressão.

TAGRISSO pode afetar a forma como alguns medicamentos funcionam e/ou aumentar os efeitos indesejáveis destes medicamentos:

- Rosuvastatina – utilizada para baixar o colesterol.
- Pílula contraceptiva hormonal oral – utilizada para prevenir a gravidez.
- Bosentano – utilizado na hipertensão arterial pulmonar.
- Efavirenz e etravirina – utilizadas para tratar as infeções VIH/SIDA.
- Modafinil – utilizada nos distúrbios do sono.
- Dabigatrano – utilizado para prevenir coágulos sanguíneos.
- Digoxina – utilizado para ritmo cardíaco irregular ou outros problemas cardíacos.
- Aliscireno – utilizado para a tensão arterial elevada.

Se estiver a tomar algum dos medicamentos listados acima, fale com o seu médico antes de tomar TAGRISSO. O seu médico irá falar consigo sobre as opções de tratamento mais adequadas.

Gravidez – informação para mulheres

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Se ficar grávida durante o tratamento informe o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir consigo se deve continuar a tomar TAGRISSO.
- Não deve engravidar enquanto tomar este medicamento. Se pode ficar grávida, deve utilizar contraceção eficaz. Ver abaixo “Contraceção – informação para mulheres e homens”.
- Se planeia engravidar após tomar a última dose deste medicamento, consulte o seu médico. Isto porque algum medicamento poderá estar ainda no seu corpo (ver abaixo aconselhamento sobre contraceção).

Gravidez – informação para homens

- Se a sua companheira ficar grávida enquanto você estiver a tomar este medicamento informe o seu médico imediatamente.

Contraceção – informação para mulheres e homens

Durante o tratamento tem que utilizar contraceção eficaz.

- TAGRISSO pode interferir com o funcionamento dos contraceptivos orais. Aconselhe-se com o seu médico sobre os métodos de contraceção mais adequados.
- TAGRISSO pode passar para o sémen. Pelo que é importante que os homens utilizem contraceção eficaz.

Também tem de fazer o mesmo após completar o tratamento com TAGRISSO:

- **Mulheres** – continuar a utilizar contraceção durante 2 meses após último tratamento.
- **Homens** – continuar a utilizar contraceção durante 4 meses após último tratamento.

Amamentação

Enquanto tomar este medicamento não amamente. Isto porque não é conhecido se existe risco para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de TAGRISSO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

TAGRISSO contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar TAGRISSO

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

- A dose recomendada é de um comprimido de 80 mg por dia
- Se necessário, o seu médico pode reduzir a sua dose para um comprimido de 40 mg por dia.

Como tomar

- TAGRISSO é tomado oralmente. Engula o comprimido inteiro com água. O comprimido não deve ser esmagado, partido ou mastigado.
- Tome TAGRISSO todos os dias à mesma hora.
- Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido, misture-o em água:

- Coloque o comprimido num copo.
- Adicione 50 ml (cerca de dois terços de um copo de vidro) de água não gaseificada – não utilize quaisquer outros líquidos.
- Agite a água até que o comprimido esteja desfeito em pedaços muito pequenos – o comprimido não irá dissolver completamente.
- Beba o líquido imediatamente
- Para garantir que bebeu todo o medicamento, volte a encher cuidadosamente o copo com 50 ml de água e beba novamente.

Se tomar mais TAGRISSO do que deveria

Se tomou mais comprimidos do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou o hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar TAGRISSO

Se se esqueceu de tomar uma dose tome-a assim que se lembrar. Contudo se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose, não tome a dose que se esqueceu. Tome a sua próxima dose à hora habitual.

Se parar de tomar TAGRISSO

Não pare de tomar este medicamento - fale com o seu médico primeiro. É importante que tome este comprimido todos os dias, enquanto o seu médico o receitar para si.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe o seu médico imediatamente se notar os seguintes efeitos indesejáveis graves (ver também secção 2.):

- Súbita dificuldade em respirar acompanhada de tosse ou febre - isto pode ser um sinal de inflamação dos pulmões (uma condição chamada “doença pulmonar intersticial”). A maioria dos casos pode ser tratada mas alguns casos foram fatais. O seu médico pode querer interromper TAGRISSO se tiver este efeito indesejável. Este efeito indesejável é frequente: pode afetar até 1 em 10 pessoas.
- Síndrome de Stevens-Johnson, que pode aparecer no tronco na forma de manchas avermelhadas tipo-alvo ou manchas circulares, geralmente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos e pode ser precedido por febre e sintomas semelhantes aos da gripe. Este efeito indesejável é raro: pode afetar até 1 em 1.000 pessoas.
- Alterações na atividade elétrica do coração (prolongamento QTc), como batimentos cardíacos rápidos ou irregulares, tonturas, vertigens, desconforto no peito, falta de ar e desmaios. Este efeito indesejável é pouco frequente: pode afetar até 1 em cada 100 pessoas.
- Se começar a sentir os olhos húmidos, sensibilidade à luz, dor nos olhos, vermelhidão, ou alterações da visão. Este efeito indesejável é pouco frequente: pode afetar até 1 em 100 pessoas.
- Uma doença do sangue chamada anemia aplástica, em que a medula óssea deixa de produzir novas células sanguíneas – os sinais sugestivos desta doença do sangue podem incluir febre persistente, nódos negras ou hemorragias mais facilmente, aumento do cansaço e uma diminuição da sua capacidade para combater infeções. Este efeito indesejável é raro: pode afetar até 1 em 1000 pessoas.
- Uma condição em que o coração ao bater não bombeia sangue suficiente para fora do coração tão bem quanto deveria, o que pode resultar em falta de ar, cansaço e inchaço do tornozelo (sugerindo insuficiência cardíaca ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuída).

Informe o seu médico imediatamente se notar os efeitos indesejáveis graves mencionados acima.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Diarreia - que pode aparecer e desaparecer durante o tratamento. Informe o seu médico se a sua diarreia não desaparecer ou se se tornar mais grave.
- Problemas na pele e unhas. Os sinais podem incluir dor, comichão, pele seca, erupção na pele e vermelhidão à volta das unhas. Isto é mais provável em áreas expostas ao sol. Utilizar regularmente hidratantes na sua pele e unhas pode ajudar. Informe o seu médico se os problemas na pele e nas unhas se agravarem.
- Estomatite - inflamação do revestimento interno da boca ou úlceras que se formam na boca.
- Perda de apetite.
- Redução do número de glóbulos brancos (leucócitos, linfócitos ou neutrófilos).
- Redução do número de plaquetas no sangue.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Hemorragia nasal (epistaxe).
- Perda de cabelo (alopécia).
- Comichão (urticária) - prurido, manchas com relevo em qualquer lugar da pele, que podem ser cor-de-rosa ou vermelhas e de forma redonda. Informe o seu médico se notar este efeito indesejável.

- Síndrome mão-pé – pode incluir vermelhidão, inchaço, formiguelo ou sensação de ardor com fendas na pele nas palmas das mãos e/ou plantas dos pés.
- Aumento de uma substância no sangue chamada creatinina (produzida pelo seu corpo e removida pelo rim).
- Resultados de análise de sangue anormais relacionados com a creatina fosfocinase no sangue (uma enzima que é libertada no sangue quando o músculo é danificado).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Lesões alvo, que são reações na pele que parecem anéis (sugestivas de Eritema multiforme).
- Inflamação dos vasos sanguíneos da pele. Isto pode dar a aparência de hematomas ou vermelhidão da pele que não perde a cor de cor quando pressionadas.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Inflamação do músculo que pode resultar em dor ou fraqueza muscular

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar TAGRISSO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se a embalagem estiver danificada ou apresentar sinais de deterioração. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TAGRISSO

- A substância ativa é mesilato de osimertinib. Cada comprimido revestido por película de 40 mg contém 40 mg de osimertinib. Cada comprimido revestido por película de 80 mg contém 80 mg de osimertinib.
- Os outros componentes são manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol 3350, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto (ver secção 2 “TAGRISSO contém sódio”).

Qual o aspeto de TAGRISSO e conteúdo da embalagem

TAGRISSO 40 mg é fornecido em comprimidos beges, revestidos, redondos e biconvexos, marcados com “AZ” e “40” numa face e liso na outra face.

TAGRISSO 80 mg é fornecido em comprimidos beges, revestidos, ovais e biconvexos, marcados com “AZ” e “80” numa face e liso na outra face.

TAGRISSO é fornecido em blisters contendo 30 x 1 comprimidos revestidos por película acondicionados em embalagens exteriores contendo 3 blisters de 10 comprimidos cada.

TAGRISSO é fornecido em blisters contendo 28 x 1 comprimidos revestidos por película acondicionados em embalagens exteriores contendo 4 blisters de 7 comprimidos cada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 80 90 34100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Espanha

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>