

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 0,3 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé beige, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 40 » sur une face et lisse sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimioradiothérapie à base de platine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par TAGRISSO doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée, le statut mutationnel EGFR doit être déterminé (dans des échantillons tumoraux pour le traitement adjuvant ou pour le traitement des tumeurs localement avancées et non résécables et des échantillons tumoraux ou plasmatiques en situation localement avancée ou métastatique) en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour.

Les patients atteints d'un cancer du poumon localement avancé ou métastatique doivent être traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.

TAGRISSO peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure.

Adaptations posologiques

Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour.

Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO

Organe cible	Effet indésirable^a	Modification de la dose
<i>Poumons^b</i>	Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire	Arrêt du traitement par TAGRISSO
	Pneumopathie interstitielle diffuse /Pneumopathie inflammatoire suite à une chimioradiothérapie définitive à base de platine : Asymptomatique (Grade 1)	Poursuivre le traitement par TAGRISSO ou interrompre et recommencer, selon le cas.
	Pneumopathie interstitielle diffuse /Pneumopathie inflammatoire suite à une chimioradiothérapie définitive à base de platine (Grade ≥ 2)	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO
<i>Cœur^b</i>	Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts	Interrompre le traitement par TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite (40 mg)
	Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie grave	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO
<i>Peau^b</i>	Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO
<i>Système sanguin et lymphatique^b</i>	Anémie aplastique	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO
<i>Autres</i>	Effet indésirable de grade 3 ou plus	Interruption du traitement par TAGRISSO jusqu'à 3 semaines
	Si amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines	Reprendre le traitement par TAGRISSO à la même dose (80 mg) ou à une dose inférieure (40 mg)
	Si absence d'amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO

^a Remarque : L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 5.0.

^b Se référer à la rubrique 4.4.

ECG : Electrocardiogramme ; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque

Modification de la dose en cas de pneumopathie radique

Après une chimioradiothérapie définitive à base de platine, si les patients développent une pneumopathie radique, la dose de TAGRISSO peut être ajustée conformément aux recommandations ci-dessous (tableau 2) :

Tableau 2 : Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO en raison d'une pneumopathie radique

Organe cible	Pathologie^a	Modification de la dose
<i>Poumons</i>	Pneumopathie radique : Asymptomatique (Grade 1)	Poursuivre le traitement par TAGRISSO ou interrompre et recommencer, selon le cas.
	Pneumopathie radique symptomatique (Grade 2)	Interruption du traitement par TAGRISSO jusqu'à la disparition des symptômes. Reprendre le traitement par TAGRISSO à la même dose (80 mg) ou à une dose inférieure (40 mg)
	Les symptômes de pneumopathie radique ne disparaissent pas dans les 4 semaines suivant l'interruption de TAGRISSO.	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO
	Réapparition d'une pneumopathie radique (Grade 2) après la reprise du traitement par TAGRISSO	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO
	Pneumopathie radique grave ou menaçant le pronostic vital (Grade 3 ou 4)	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO

^a Remarque : L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 5.0.

Populations particulières

Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

En se fondant sur des études cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de population, aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1,0 à 1,5 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT). La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

D'après des études cliniques et une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale [clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault], ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché.

Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, le comprimé peut dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis, sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement bue. Un demi-verre d'eau additionnel doit être ajouté afin de s'assurer qu'aucun résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté.

Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenus doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique avec des rinçages appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Évaluation du statut mutationnel EGFR

Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée chez des patients atteints de CBNPC localement avancé, non résecable (stade III) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimioradiothérapie à base de platine, le statut positif de la mutation de l'EGFR (délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution de l'exon 21 [L858R]) indique l'éligibilité au traitement. Un test validé doit être réalisé dans un laboratoire clinique à partir de l'ADN du tissu tumoral provenant d'une biopsie.

Un statut mutationnel EGFR positif (mutations activatrices de l'EGFR pour le traitement de première ligne, mutations par délétion de l'exon 19 ou par mutations de substitution de l'exon 21 (L858R) lorsque TAGRISSO est administré en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine pour le traitement de première ligne, ou mutations T790M après progression pendant ou après un traitement par ITK EGFR) déterminé en utilisant soit un test tissulaire soit un test plasmatique indique l'éligibilité au traitement par TAGRISSO. Cependant, si un test d'ADNtc plasmatique est utilisé et que le résultat est négatif, il est conseillé de procéder à un suivi en réalisant un test tissulaire chaque fois que possible en raison du risque de faux-négatifs associé au test plasmatique.

Seuls des tests robustes, fiables et sensibles et dont l'utilité a été démontrée pour la détermination du statut mutationnel EGFR de l'ADN tumoral (provenant d'un échantillon de tissu ou du plasma) doivent être utilisés.

Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID)

Des cas de PID ou d'effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse (p. ex. pneumopathie inflammatoire) sévères, menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été observés chez des patients traités par TAGRISSO dans les études cliniques. La plupart des cas se sont améliorés ou se sont résolus avec l'interruption du traitement. Les patients présentant des antécédents de pneumopathie interstitielle diffuse, de pneumopathie interstitielle diffuse médicamenteuse, de pneumopathie radique ayant nécessité un traitement par corticoïdes, ou tout signe de pneumopathie interstitielle diffuse cliniquement active, ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 4.8).

Des PID ou des effets indésirables à type de PID ont été rapportés chez 4,0 % des 1813 patients ayant reçu TAGRISSO en monothérapie dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA. Sept cas d'issue fatale ont été rapportés en situation localement avancée ou métastatique. Aucun cas d'issue fatale n'a été rapporté en situation adjuvante. L'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 11,2 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 2,3 % chez les patients d'origine ethnique asiatique non japonaise et de 2,7 % chez les patients non asiatiques (voir rubrique 4.8).

Des PID ou des effets indésirables à type de PID ont été rapportés chez 3,3 % et ont été fatals chez 0,4 % (n = 1) des 276 patients ayant reçu TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine dans l'étude FLAURA2. L'incidence de la PID était de 14,9 % chez les patients d'origine japonaise et de 1,7 % chez les patients non asiatiques ; aucun patient d'origine asiatique non japonaise n'a présenté d'événement de PID dans le bras combiné FLAURA2. Le délai médian entre la première dose et l'apparition des PID ou des effets indésirables à type de PID était de 161 jours.

Une évaluation attentive de tous les patients avec un début aigu et/ ou une aggravation inexplicquée des symptômes pulmonaires (dyspnée, toux, fièvre) doit être effectuée pour exclure une pneumopathie interstitielle diffuse. Le traitement avec ce médicament doit être interrompu pendant l'évaluation de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, TAGRISSO doit être arrêté et un traitement approprié doit être initié si nécessaire. La réintroduction de TAGRISSO doit être envisagée pour chaque patient uniquement après une évaluation minutieuse des bénéfices attendus au regard des risques encourus.

PID après une chimioradiothérapie définitive à base de platine

Dans l'étude LAURA, après une chimioradiothérapie définitive à base de platine, une PID ou des effets indésirables à type de PID (p. ex. pneumopathie inflammatoire) ont été signalées chez 7,7 % (11 patients sur 143) ayant reçu TAGRISSO. Dans le groupe TAGRISSO de l'étude LAURA, l'incidence des PID ou des effets indésirables à type de PID était de 6,6 % (6 patients sur 91) chez les patients d'origine asiatique non japonaise et de 17,2 % (5 patients sur 29) chez les patients non asiatiques ; aucun patient d'origine japonaise n'a présenté d'événement de PID. Le délai médian entre la première dose et l'apparition d'une PID ou d'effets indésirables à type de PID était de 1,9 mois dans le groupe TAGRISSO. Le délai médian entre la dernière dose de radiothérapie et l'apparition d'une PID ou d'effets indésirables à type de PID était de 3,0 mois dans le groupe TAGRISSO. On a rapporté 0,7 % de cas mortels dus à une PID ou d'effets indésirables à type de PID dans le groupe TAGRISSO. Pour la conduite à tenir sur les adaptations posologiques de TAGRISSO en cas de PID après une chimioradiothérapie définitive à base de platine, se référer à la rubrique 4.2.

Pneumopathie radique

La pneumopathie radique est généralement observée pendant une période pouvant aller jusqu'à un an après la fin de la radiothérapie des poumons. Dans l'étude LAURA, après une chimioradiothérapie définitive à base de platine, une pneumopathie radique a été signalée chez 48 % des 143 patients ayant reçu TAGRISSO et 38 % des 73 patients ayant reçu le placebo. Le délai médian entre la première dose et l'apparition de la pneumopathie radique était de 1,7 mois dans le groupe TAGRISSO et de 1,8 mois dans le groupe placebo. Le délai médian entre la dernière dose de radiothérapie et l'apparition de la pneumopathie radique était de 2,5 mois dans le groupe TAGRISSO et de 2,6 mois dans le groupe placebo. Trois patients (2,1 %) ont présenté des événements de grade 3, tous dans le groupe TAGRISSO, et aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été signalé dans l'un ou l'autre des groupes. Pour la conduite à tenir sur les adaptations posologiques de TAGRISSO en cas de pneumopathie radique après une chimioradiothérapie définitive à base de platine, se référer à la rubrique 4.2.

Réactions indésirables cutanées sévères

Des cas de Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) liés à un traitement par TAGRISSO ont été rapportés à des fréquences rare et inconnue, respectivement. Toute initiation de traitement devra être précédée par une sensibilisation des patients aux signes et symptômes du SJS et de la NET. Si des signes ou symptômes suggérant un SJS ou une NET apparaissent, TAGRISSO doit être interrompu. Le traitement par TAGRISSO doit être interrompu immédiatement en cas de diagnostic de SJS ou de NET.

Allongement de l'intervalle QTc

Un allongement de l'intervalle QTc survient chez les patients traités par TAGRISSO. L'allongement de l'intervalle QTc peut conduire à une augmentation du risque de tachyarythmies ventriculaires (p. ex. torsade de pointes) ou de mort subite. Aucun événement arythmique n'a été rapporté dans les études ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 ou AURA (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des anomalies cliniquement importantes du rythme et de la conduction, telles que mesurées par un électrocardiogramme (ECG) de repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 msec), ont été exclus de ces études (voir rubrique 4.8).

Si possible, l'utilisation d'osimertinib chez les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital doit être évitée. Une surveillance périodique par électrocardiogrammes (ECGs) et par un dosage des électrolytes doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, des anomalies du bilan électrolytique, ou chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant un intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECGs distincts jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement par TAGRISSO à une dose réduite, comme indiqué dans le Tableau 1. L'osimertinib doit être définitivement arrêté chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc conjointement avec l'un des éléments suivants : torsade de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe, signes/symptômes d'arythmie grave.

Modifications de la contractilité cardiaque

Lors des études cliniques, une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 10 points de pourcentage ou plus aboutissant à une FEVG inférieure à 50 % est survenue chez 4,2 % (65/1557) des patients traités avec TAGRISSO en monothérapie pour lesquels une valeur de référence et au moins une évaluation de suivi de la FEVG étaient disponibles. Chez les patients avec des facteurs de risque cardiaque et ceux avec des maladies pouvant affecter la FEVG, une surveillance cardiaque, incluant une évaluation de la FEVG avant et pendant le traitement, devrait être envisagée. Chez les patients développant des signes/symptômes cardiaques significatifs pendant le traitement, une surveillance cardiaque incluant une évaluation de la FEVG devrait être envisagée. Dans une étude contrôlée versus placebo, conduite en situation adjuvante (ADAURA), 1,5 % (5/325) des patients traités par TAGRISSO et 1,5 % (5/331) des patients recevant le placebo ont présenté une diminution de la FEVG supérieure ou égale à 10 points de pourcentage et une diminution à moins de 50 %. Dans l'étude LAURA, après une chimioradiothérapie à base de platine, 3,0 % (4/135) des patients traités par TAGRISSO et aucun patient traité par placebo, dont la FEVG avait été évaluée au moment et après l'inclusion dans l'essai, ont connu une diminution de la FEVG supérieure ou égale à 10 points de pourcentage et une diminution à moins de 50 %. Dans l'étude FLAURA2, 8,0 % (21/262) des patients traités par TAGRISSO en association avec du pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, qui

avaient une évaluation de la FEVG initiale et au moins une évaluation de suivi, ont présenté une diminution de la FEVG supérieure ou égale à 10 points de pourcentage et une diminution à moins de 50 %.

Kératite

Une kératite a été rapportée chez 0,6 % (n = 10) des 1813 patients traités par TAGRISSO en monothérapie dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA. Les patients présentant des signes et symptômes aigus ou s'aggravant suggérant une kératite tels que : inflammation de l'œil, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur oculaire et/ou œil rouge, devraient être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

Anémie aplastique

De rares cas d'anémie aplastique, y compris des cas mortels, ont été rapportés en association avec le traitement par osimertinib. Avant d'initier le traitement, les patients doivent être informés des signes et symptômes de l'anémie aplastique, y compris, mais sans s'y limiter : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur, infections et fatigue. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs d'une anémie aplastique, une surveillance étroite du patient et l'interruption ou l'arrêt du traitement par osimertinib doivent être envisagés. L'osimertinib doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une anémie aplastique confirmée (voir rubrique 4.2).

Age et poids

Les patients âgés (> 65 ans) ou les patients de faible poids (< 50 kg) peuvent avoir un risque plus élevé de présenter des effets indésirables de grade 3 ou plus. Une surveillance étroite est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'exposition à l'osimertinib. L'osimertinib peut augmenter l'exposition aux substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et de la glycoprotéine-P (P-gp).

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'osimertinib

Les études in vitro ont montré que la phase I du métabolisme de l'osimertinib se fait principalement via le CYP3A4 et le CYP3A5. Dans une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients, l'administration concomitante avec 200 mg d'itraconazole deux fois par jour (un inhibiteur puissant du CYP3A4) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'osimertinib (aire sous la courbe (ASC) augmentée de 24 % et Cmax réduite de 20 %). Par conséquent, il est peu probable que les inhibiteurs du CYP3A4 affectent l'exposition à l'osimertinib. D'autres enzymes catalysantes n'ont pas été identifiées.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'osimertinib

Dans une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des patients, l'ASC à l'état d'équilibre de l'osimertinib a été réduite de 78 % lorsque ce médicament était co-administré avec de la rifampicine (600 mg par jour pendant 21 jours). De même, l'exposition au métabolite AZ5104 a diminué de 82 % pour l'ASC et de 78 % pour la C_{max}. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine) avec TAGRISSO. Les inducteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. bosentan, efavirenz, éfavirine, modafinil) peuvent également diminuer l'exposition à l'osimertinib et doivent être utilisés avec précaution, ou évités si possible. Il n'existe pas de données cliniques disponibles pour recommander une adaptation posologique de TAGRISSO. L'utilisation concomitante avec le millepertuis est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Effet des substances actives diminuant l'acidité gastrique sur l'osimertinib

Dans une étude pharmacocinétique clinique, l'administration concomitante d'oméprazole n'a pas entraîné de modifications cliniquement pertinentes de l'exposition à l'osimertinib. Des agents modificateurs du pH gastrique peuvent être utilisés de façon concomitante avec TAGRISSO sans aucune restriction.

Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par TAGRISSO

D'après les études in vitro, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif des transporteurs BCRP.

Dans une étude pharmacocinétique clinique, l'administration concomitante de TAGRISSO avec de la rosuvastatine (substrat sensible de la BCRP) a augmenté l'ASC et la C_{max} de la rosuvastatine respectivement de 35 % et 72 %. Les patients prenant de façon concomitante des médicaments dont le métabolisme est dépendant de la BCRP et ayant un index thérapeutique étroit doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes de modification de la tolérance du médicament concomitant en raison de l'augmentation de l'exposition lorsqu'ils sont traités par TAGRISSO (voir rubrique 5.2).

Dans une étude pharmacocinétique clinique, l'administration concomitante de TAGRISSO avec de la simvastatine (substrat sensible du CYP3A4) a réduit l'ASC et la C_{max} de la simvastatine respectivement de 9 % et de 23 %. Ces modifications sont faibles et il est peu probable qu'elles soient cliniquement significatives. Les interactions pharmacocinétiques cliniques avec les substrats du CYP3A4 sont peu probables. Un risque de diminution de l'exposition aux contraceptifs hormonaux ne peut être exclu.

Dans une étude clinique d'interaction du récepteur au Pregnane X (Pregnane X Receptor – PXR), la co-administration de TAGRISSO avec de la fexofénadine (substrat du P-gp) a augmenté l'ASC et la C_{max} de la fexofénadine respectivement de 56 % (IC 90 % 35 ; 79) et de 76% (IC 90 % 49 ; 108) après une dose unique et respectivement de 27 % (IC 90 % 11 ; 46) et 25 % (IC 90 % 6 ; 48) à l'état d'équilibre. Chez les patients prenant des traitements concomitants susceptibles d'agir sur la P-gp et à marge thérapeutique étroite (ex. digoxine, dabigatran, aliskiren), une surveillance étroite des signes de modification de la tolérance résultants d'une augmentation de l'exposition au traitement concomitant pendant un traitement par TAGRISSO doit être mise en place (voir rubrique 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas débuter une grossesse pendant le traitement par TAGRISSO. Les patients doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement pour les femmes et 4 mois après l'arrêt du traitement pour les hommes. Un risque de diminution de l'exposition aux contraceptifs hormonaux ne peut être exclu.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'osimertinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (embryolétalité, diminution de la croissance fœtale, et mort néonatale, voir rubrique 5.3). D'après son mécanisme d'action et les données précliniques, l'osimertinib peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. TAGRISSO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par l'osimertinib.

Allaitement

Le passage de l'osimertinib/métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connu. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'osimertinib/métabolites dans le lait chez l'animal. Cependant, l'osimertinib et ses métabolites ont été détectés chez les jeunes animaux allaités et il a été observé une croissance réduite ainsi qu'une diminution de leur survie (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par TAGRISSO.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur l'effet de TAGRISSO sur la fertilité humaine. Les résultats des études chez l'animal ont montré que l'osimertinib avait des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles et qu'il pouvait altérer la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

TAGRISSO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Études chez les patients présentant un CBNPC positif pour une mutation EGFR.

La sécurité de TAGRISSO en monothérapie est basée sur des données regroupées de 1813 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules positif pour une mutation EGFR. Ces patients ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans quatre études randomisées de Phase 3 (ADAURA, adjuvant ; FLAURA et FLAURA2 (bras monothérapie), première ligne et AURA3, deuxième ligne uniquement), deux études mono-bras de phase 2 (AURAex et AURA2, deuxième ligne ou plus), et une étude de Phase 1 (AURA1, première ligne ou plus) (voir rubrique 5.1). La majorité des effets indésirables avait une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (47 %), les rashs (46 %) les périonyxis (34 %), les sécheresses cutanées (32 %) et les stomatites (24 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les études était respectivement de 11 % et 0,2 %. Chez les patients traités par TAGRISSO à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 3,9 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 5,2 % des patients.

La sécurité de TAGRISSO (80 mg une fois par jour) à la suite d'une chimioradiothérapie à base de platine est fondée sur des données provenant de 143 patients atteints de CBNPC avec mutation EGFR. La tolérance était gérable et correspondait à celle de TAGRISSO en monothérapie ainsi qu'au profil de tolérance connu d'un traitement suivant une chimioradiothérapie à base de sels de platine. La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas entraîné de réduction de dose ou d'arrêt du traitement.

Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radique ayant requis un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement active ont été

exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 msec) ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ont été répartis par catégorie de fréquence dans le Tableau 3 en se basant, lorsque c'est possible, sur l'incidence des événements indésirables comparables survenus chez les 1813 patients atteints d'un CBNPC et positifs à une mutation EGFR qui ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2, AURA3, AURAx, AURA2 et AURA1, chez 143 patients traités par TAGRISSO après une chimioradiothérapie à base de platine dans le cadre de l'étude LAURA, et chez 276 patients traités par TAGRISSO en association avec du pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine dans l'étude FLAURA2.

Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention CIOMS III et est définie de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans les études ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA

MedDRA SOC et terme MedRA	TAGRISSO ^a		TAGRISSO après une chimiothérapie à base de platine ^b		TAGRISSO avec pémétréxed et chimiothérapie à base de platine [*]	
	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie aplastique	Rare (0,06 %)	0,06 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Thrombocytopénie	Fréquent (7,6 %)	0,6 %	Fréquent (2,8 %)	0,7 %	Très fréquent (18,5 %)	6,9 %
Neutropénie	Fréquent (6 %)	0,9 %	Fréquent (4,9 %)	0,7 %	Très fréquent (24,6 %)	13,4 %
Leucopénie	Fréquent (5,4 %)	0,4 %	Fréquent (2,8 %)	0 %	Très fréquent (12,7 %)	2,9 %
Lymphopénie	Fréquent (1,7 %)	0,2 %	Fréquent (1,4 %)	0,7 %	Fréquent (2,5 %)	1,1 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition						

MedDRA SOC et terme MedRA	TAGRISSO ^a		TAGRISSO après une chimiothérapie à base de platine ^b		TAGRISSO avec pémétréxed et chimiothérapie à base de platine*	
	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c
Diminution de l'appétit	Très fréquent (19 %)	1,2 %	Très fréquent (15 %)	5 %	Très fréquent (31 %)	2,9 %
Affections oculaires						
Kératite ^d	Peu fréquent (0,6 %)	0,06 %	Peu fréquent (0,7 %)	0 %	Peu fréquent (0,7 %)	0 %
Affections cardiaques						
Insuffisance cardiaque	Peu fréquent (0,5 %)	0,2 %	0 %	0 %	Fréquent (1,8 %)	1,1 % ^e
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Epistaxis	Fréquent (6 %)	0 %	Peu fréquent (0,7 %)	0 %	Fréquent (7 %)	0,4 %
Pneumopathie interstitielle diffuse	Fréquent (4,0 %) [§]	1,4 % ^f	Fréquent (8 %) ^g	2,1 % ^h	Fréquent (3,3 %) [¥]	0,7 % ⁱ
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	Très fréquent (47 %)	1,4 %	Très fréquent (36 %)	2,1 %	Très fréquent (43 %)	2,9 %
Stomatite ^j	Très fréquent (24 %)	0,4 %	Très fréquent (15 %)	0 %	Très fréquent (31 %)	0,4 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Rash	Très fréquent (46 %) ^j	0,8 % ^j	Très fréquent (36 %) ^k	0,7 % ^k	Très fréquent (49 %)	2,5 %
Périorionyx ^l	Très fréquent (34 %)	0,4 %	Très fréquent (23 %)	0 %	Très fréquent (27 %)	0,7 %
Sécheresse de la peau ^m	Très fréquent (32 %)	0,1 %	Très fréquent (17 %)	0,7 %	Très fréquent (24 %)	0 %
Prurit ⁿ	Très fréquent (17 %) ⁿ	0,06 %	Très fréquent (13 %) ^o	0 % ^o	Fréquent (8 %)	0 %

MedDRA SOC et terme MedRA	TAGRISSO ^a		TAGRISSO après une chimiothérapie à base de platine ^b		TAGRISSO avec pémétréxed et chimiothérapie à base de platine*	
	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c
Alopécie	Fréquent (5 %)	0 %	Fréquent (1,4 %)	0 %	Fréquent (9 %)	0 %
Érythrodysesthésie palmo-plantaire	Fréquent (2,1 %)	0 %	0 %	0 %	Fréquent (5 %)	0 %
Urticaire	Fréquent (1,9 %)	0,1 %	Fréquent (1,4 %)	0 %	Fréquent (1,4 %)	0,4 %
Hyperpigmentation cutanée ^p	Peu fréquent (1,0 %)	0 %	0 %	0 %	Fréquent (2,5 %)	0 %
Erythème polymorphe ^q	Peu fréquent (0,3 %)	0 %	0 %	0 %	Fréquent (1,4 %)	0,7 %
Vasculite cutanée ^r	Peu fréquent (0,2 %)		0 %	0 %	0 %	0 %
Syndrôme de Stevens-Johnson ^s	Rare (0,02 %)		0 %	0 %	0 %	0 %
Nécrolyse épidermique toxique ^t	Inconnue		0 %	0 %	0 %	0 %
Investigations						
Fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée ^{u,v}	Fréquent (4,2 %)		Fréquent (3,0 %)		Fréquent (8,0 %)	
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Fréquent (1,9 %)	0,3 %	Fréquent (3,5 %)	1,4 %	Fréquent (3,3 %)	1,1 %
Allongement de l'intervalle QTc ^w	Fréquent (1,1 %)		Peu fréquent (0,7 %)		Fréquent (1,8 %)	
Investigations (Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE)						
Diminution du nombre de leucocytes ^u	Très fréquent (65 %)	1,8 %	Très fréquent (66 %)	2,8 %	Très fréquent (88 %)	20 %

MedDRA SOC et terme MedRA	TAGRISSO ^a		TAGRISSO après une chimiothérapie à base de platine ^b		TAGRISSO avec pémétréxed et chimiothérapie à base de platine*	
	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c	Descripteur CIOMS/ fréquence globale (tous les grades CTCAE) ^c	Fréquence des CTCAE de grade 3 ou plus ^c
Diminution du nombre de lymphocytes ^u	Très fréquent (64 %)	8 %	Très fréquent (70 %)	3,5 %	Très fréquent (78 %)	16 %
Diminution du nombre de plaquettes ^u	Très fréquent (53 %)	1,3 %	Très fréquent (51 %)	1,4 %	Très fréquent (85 %)	16 %
Diminution du nombre de neutrophiles ^u	Très fréquent (36 %)	4,0 %	Très fréquent (42 %)	2,1 %	Très fréquent (85 %)	36 %
Créatinine sanguine augmentée ^{u,x}	Fréquent (9 %)	0,2 %	Très fréquent (19 %)	0 %	Très fréquent (22 %)	0,4 %
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Myosite	Rare (0,2 %)	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

^a Il s'agit de données groupées des études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (bras monothérapie) et AURA (AURA3, AURAex, AURA2 et AURA1) ; seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO dans le cadre du traitement qui leur a été attribué sont résumés.

^b Les données proviennent du groupe TAGRISSO de l'étude LAURA ; seuls les événements concernant les patients recevant au moins une dose de TAGRISSO dans le cadre de leur traitement randomisé sont résumés. La durée médiane du traitement à l'étude était de 24,0 mois pour les patients du bras TAGRISSO et de 8,3 mois pour les patients du bras placebo.

* Les données proviennent du bras combiné de l'étude FLAURA2 ; seuls les événements concernant les patients recevant au moins une dose du traitement à l'étude (TAGRISSO, pémétréxed, cisplatine ou carboplatine) dans le cadre de leur traitement randomisé sont résumés. La durée médiane du traitement à l'étude était de 22,3 mois pour les patients du bras TAGRISSO avec pémétréxed et chimiothérapie à base de platine.

^c Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des EI (NCI CTCAE/CTC), version 5.0.

^d Inclut : anomalie de l'épithélium cornéen, érosion de la cornée, kératite, kératite ponctuée.

^e Deux événements de Grade 5 (fatals) selon le CTCAE ont été signalés.

[§] Inclut : pneumopathie interstitielle diffuse (1,9 %), pneumopathie inflammatoire (2,0 %), pneumopathie organisée (0,1 %).

^f Sept événements de grade 5 (fatals) selon la classification CTCAE ont été rapportés.

^g Inclut : pneumopathie interstitielle diffuse (0,7 %), pneumopathie inflammatoire (5,6 %), fibrose pulmonaire (2,1 %), pneumonie organisée (0 %).

^h Un événement CTCAE de grade 5 (fatal) a été rapporté.

[¥] Inclut : pneumopathie interstitielle diffuse (1,8 %), pneumopathie inflammatoire (1,1 %), pneumonie organisée (0,4 %).

- i Un événement (fatal) de Grade 5 selon le CTCAE a été signalé.
- j Includ : ulcération buccale, stomatite.
- k Includ : acné, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption médicamenteuse, érythème, folliculite, pustule, rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux, érosion cutanée.
- l Includ : anomalies du lit unguéal, infection du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, coloration anormale des ongles, anomalies au niveau des ongles, dystrophie unguéale, infection unguéale, pigmentation des ongles, striures unguéales, toxicité unguéale, onychalgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie, périonyxis.
- m Includ : sécheresse cutanée, eczéma, fissures cutanées, xérodermie, xérose.
- n Includ : prurit des paupières, prurit.
- o Includ : prurit des paupières, prurit.
- p Des cas d'erythema dyschromicum perstans ont été rapportés après la mise sur le marché.
- q Six des 1813 patients inclus dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (bras monothérapie) et AURA ont présenté un érythème polymorphe. Des cas d'érythème polymorphe ont également été rapportés après commercialisation, incluant 7 signalements provenant d'une étude de surveillance post-commercialisation (n = 3578).
- r Fréquence estimée. La limite supérieure de l'IC 95 % pour l'estimation ponctuelle est 3/1813 (0,2 %).
- s Un événement a été rapporté dans une étude post-commercialisation et la fréquence a été déduite des études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (bras monothérapie) et AURA et de l'étude post-commercialisation (N=5391).
- t Rapportée lors de l'utilisation post-commercialisation.
- u Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés.
- v Représente des diminutions supérieures ou égales à 10 points de pourcentage et une diminution à moins de 50 %.
- w Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec.
- x L'étude LAURA a utilisé une clairance de la créatinine sanguine de base plus faible (< 30 mL/min) que les autres études avec TAGRISSO en monothérapie (< 50 mL/min), de sorte que les changements de grade étaient plus susceptibles de se produire.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (bras monothérapie) et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 11,2 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 2,3 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,7 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian entre la première dose et la survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 85 jours (voir rubrique 4.4).

Allongement de l'intervalle QTc

Sur les 1813 patients des études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA traités par TAGRISSO en monothérapie (80 mg), 1,1 % des patients (n = 20) ont présenté un QTc supérieur à 500 msec, et 4,3 % des patients (n = 78) ont présenté une augmentation de plus de 60 msec par rapport au QTc à l'initiation. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prédit une augmentation concentration-dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études ADAURA, LAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA (voir rubriques 4.4 et 5.1). Chez les patients ayant reçu TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, la proportion de patients ayant présenté un allongement de l'intervalle QTc supérieur à 500 msec avec une augmentation supérieure à 60 msec

par rapport à la valeur initiale était faible et similaire à celle observée en monothérapie (1,8 % versus 1,5 %).

Effets gastro-intestinaux

Dans les études ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA (TAGRISSO en monothérapie ; N=1813), une diarrhée a été rapportée chez 47 % des patients parmi lesquels 37 % étaient des évènements de grade 1, 8,6 % de grade 2 et 1,4 % de grade 3 ; aucun évènement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,5 % des patients et une interruption du traitement chez 1,9 %. Quatre évènements (0,2 %) ont conduit à un arrêt. Dans ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (bras monothérapie) et AURA3, le délai médian de survenue était de 22 jours, 19 jours, 22 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des évènements de grade 2 était de 11 jours, 19 jours, 17 jours et 6 jours, respectivement. Chez les patients ayant reçu TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, des diarrhées ont été rapportées chez 43 % des patients versus 41 % des patients en monothérapie, la plupart de ces diarrhées étant de grade 1 et de grade 2.

Événements hématologiques

Chez les patients traités par TAGRISSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué en début de traitement, ils se sont stabilisés avec le temps puis sont restés au-dessus de la limite inférieure de la normale. Des évènements indésirables de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été rapportés ; la plupart de ces évènements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement. De rares cas d'anémie aplastique, y compris des cas mortels, ont été rapportés en association avec le traitement par osimertinib. L'osimertinib doit être arrêté chez les patients présentant une anémie aplastique confirmée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Personnes âgées

Dans ADAURA, FLAURA, FLAURA2 et AURA3 (TAGRISSO en monothérapie ; N = 1813), 42 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 11 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux patients plus jeunes (< 65 ans), les patients âgés de ≥ 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (17 % versus 10 %). Les types d'évènements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (14 % versus 10 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA. Sur les 276 patients traités par TAGRISSO en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, 104 patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 23 patients étaient âgés de ≥ 75 ans. Les patients plus âgés (≥ 65 ans) ont rapporté des effets indésirables de grade 3 similaires ou plus à ceux des patients âgés de moins de 65 ans (36 % versus 36 %). Une modification de la dose en raison d'effets indésirables a été rapportée chez une proportion plus élevée de patients âgés de ≥ 65 ans que de patients âgés de < 65 ans (34 % versus 20 %).

Poids faible

Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 (46 % versus 31 %) et d'allongement du QTc (12 % versus 5 %) que les patients avec un poids plus important (≥ 50 kg).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT-RD).

4.9. Surdosage

Dans les études cliniques TAGRISSO, un nombre limité de patients a été traité par des doses quotidiennes allant jusqu'à 240 mg sans toxicité dose-limitante. Dans ces études, les patients traités par TAGRISSO à raison de 160 mg et 240 mg par jour ont présenté une augmentation de la fréquence et de la sévérité d'un certain nombre d'EI typiquement induits par les traitements ITK ciblant l'EGFR (principalement diarrhée et rash) par rapport aux patients ayant reçu la dose de 80 mg. Les données sont limitées concernant les surdosages accidentels chez l'Homme. Tous les cas étaient des incidents isolés, des patients ayant pris par erreur une dose quotidienne supplémentaire de TAGRISSO, sans aucune conséquence clinique résultante.

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en TAGRISSO. En cas de suspicion de surdosage, le traitement par TAGRISSO doit être interrompu et un traitement symptomatique doit être initié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01EB04.

Mécanisme d'action

L'osimertinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase (ITK). C'est un inhibiteur irréversible des EGFR porteurs de la mutation activatrice (EGFR_m) et de la mutation de résistance aux ITK T790M.

Effets pharmacodynamiques

Des études in vitro ont démontré que l'osimertinib a une activité inhibitrice puissante vis-à-vis de l'EGFR sur un large spectre de lignées cellulaires cliniquement pertinentes de CBNPC présentant des mutations EGFR_m et T790M (CI50 apparentes de 6 nM à 54 nM ciblant l'EGFR phosphorylé). Cela conduit à l'inhibition de la croissance cellulaire, tout en montrant une activité significativement moindre contre l'EGFR dans les lignées cellulaires de type sauvage (CI50 apparentes de 480 nM à 1,8 µM ciblant l'EGFR phosphorylé). In vivo, l'administration orale d'osimertinib a conduit à une réduction de la taille tumorale dans des modèles de xénogreffes de CBNPC présentant des mutations EGFR_m et T790M et dans des modèles de cancer du poumon de souris transgéniques.

Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QTc par TAGRISSO a été évalué chez 210 patients ayant reçu de l'osimertinib à raison de 80 mg par jour dans l'étude AURA2. Des ECG consécutifs ont été réalisés après une dose unique et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet de l'osimertinib sur les intervalles QTc. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique a prédit un allongement de 14 ms de l'intervalle QTc lié au médicament à la dose de 80 mg, avec une limite supérieure de 16 ms (IC à 90 %).

Efficacité et sécurité clinique

Patients atteints d'un CBNPC localement avancé, non résécable (stade III) avec mutation EGFR – LAURA

L'efficacité et la sécurité de TAGRISSO dans le traitement des patients atteints de CBNPC avec mutation EGFR, localement avancé et non résécable (stade III), qui n'ont pas progressé pendant ou après une chimioradiothérapie définitive à base de sels de platine, ont été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo (LAURA). Les patients devaient recevoir une chimioradiothérapie concomitante (CCRT) ou une chimioradiothérapie séquentielle (SCRT), avec

au moins 2 cycles ou 5 doses hebdomadaires de chimiothérapie à base de platine et une dose totale d'irradiation de 60 Gy \pm 10 % (54 Gy à 66 Gy), \leq 6 semaines avant la randomisation. Les échantillons de tissu tumoral des patients devaient présenter une délétion au niveau de l'exon 19 de l'EGFR ou une mutation L858R au niveau de l'exon 21, telles qu'identifiées par un test central ou local à l'aide d'un test certifié/approuvé.

Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir soit TAGRISSO 80 mg par voie orale une fois par jour (n = 143), soit un placebo (n = 73). La randomisation a été stratifiée en fonction de la stratégie de chimioradiothérapie antérieure (CCRT vs SCRT), de la stadification de la tumeur avant la chimioradiothérapie (IIIA vs IIIB/IIIC) et de la cohorte chinoise. Les patients ont continué à recevoir le traitement de l'étude jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le passage du placebo à TAGRISSO a été autorisé en cas de progression de la maladie. Dans le groupe TAGRISSO, la poursuite de l'utilisation de TAGRISSO a été autorisée après la progression de la maladie, si elle était jugée cliniquement bénéfique par l'investigateur.

Le critère principal d'efficacité était la survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de relecture indépendant centralisé en aveugle (BICR). Les autres critères d'efficacité comprenaient la SG et la SSP du SNC, évaluées par des neuroradiologues du BICR.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de base de l'ensemble de la population étudiée étaient les suivantes : âge médian de 63 ans (de 36 à 84 ans), \geq 75 ans (13 %), femmes (61 %), asiatiques (82 %), caucasiens (14 %), n'ayant jamais fumé (70 %). Le statut de performance de base de l'OMS était de 0 (51 %) ou 1 (49 %) ; 35 % des patients étaient au stade IIIA, 49 % au stade IIIB et 16 % au stade IIIC du CBNPC. En ce qui concerne le statut mutationnel EGFR, 54 % des patients présentaient des délétions au niveau de l'exon 19 et 45 % des mutations L858R au niveau de l'exon 21. Avant la randomisation, 89% des patients ont reçu une CCRT et 11% une SCRT. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie à base de platine (55 % à base de carboplatine et 44 % à base de cisplatine). La dose totale médiane d'irradiation était de 60 Gy pour les patients des deux groupes.

Le traitement par TAGRISSO à la suite d'une chimioradiothérapie à base de platine a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP par rapport au placebo (maturité de 56 % ; HR = 0,16 ; IC à 95 % : 0,10 ; 0,24 ; P < 0,001, médiane de 39,1 mois et de 5,6 mois, respectivement).

Au moment de l'analyse intermédiaire de la SG (DCO : 5 janvier 2024), la signification statistique n'a pas été atteinte.

Quinze patients sur 57 (28,3 %) dans le groupe TAGRISSO et 50 patients sur 62 (80,6 %) dans le groupe placebo ont été traités par TAGRISSO après que la progression de la maladie ait été confirmée par le BICR.

Les résultats d'efficacité de l'étude LAURA sont résumés dans le tableau 4, et la courbe de Kaplan Meier pour la SSP est présentée dans la figure 1.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité de LAURA

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO (N = 143)	Placebo (N = 73)
Survie sans progression^a		
Nombre (%) d'événements	57 (40)	63 (86)
SSP médiane, mois (IC 95 %)	39,1 (31,5 ; NC)	5,6 (3,7 ; 7,4)
HR (IC 95 %) ; valeur de P	0,16 (0,10 ; 0,24) ; P < 0,001	

Paramètre d'efficacité	TAGRISSO (N = 143)	Placebo (N = 73)
Survie globale		
Nombre (%) de décès	28 (20)	15 (21)
SG médiane, mois (IC 95 %)	54,0 (46,5 ; NC)	NC (42,1 ; NC)
HR (IC 95 %) ; valeur de P	0,81 (0,42 ; 1,56) ; P = 0,530 ^a	
Survie sans progression du SNC		
Nombre (%) d'événements	29 (20)	30 (41)
SSP médiane du SNC, mois (IC 95 %)	NC (NC ; NC)	14,9 (7,4 ; NC)
HR (IC 95 %)	0,17 (0,09 ; 0,32)	

HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance ; NC = non calculable

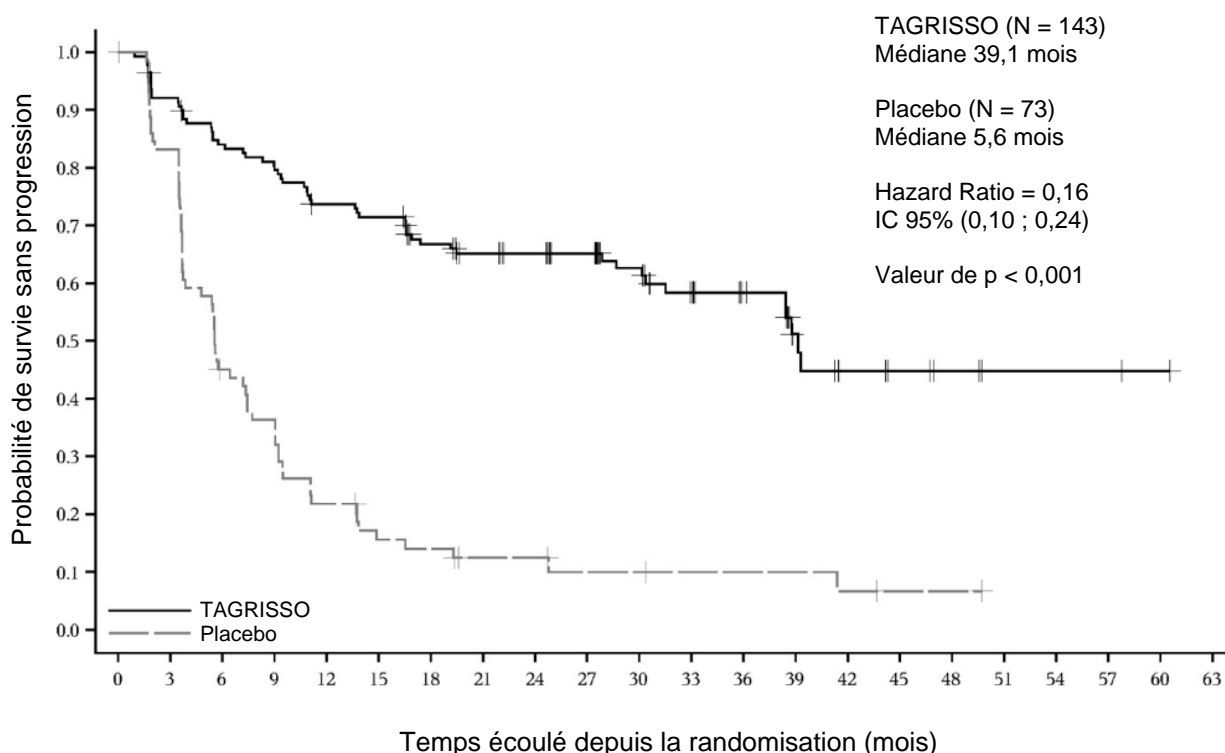
Les résultats de la SSP et de la SSP du SNC sont basés sur l'évaluation du BICR.

La durée médiane de suivi de la SSP chez tous les patients était de 22,0 mois dans le groupe TAGRISSO et de 5,6 mois dans le groupe placebo.

Les données sur la SSP du SNC ci-dessus sont descriptives.

^a Ajusté pour une analyse intermédiaire (maturité de 20 %), une valeur $p < 0,000036$ était nécessaire pour atteindre la signification statistique.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le BICR dans l'étude LAURA



		Temps écoulé depuis la randomisation (mois)																					
Nombre de patients à risque		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
TAGRISSO	143	127	114	109	99	96	83	76	69	61	49	37	28	16	9	6	4	2	2	2	1	0	
Placebo	73	59	31	25	15	10	9	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	

+ Patients censurés.

Les valeurs à la partie inférieure de la figure indiquent le nombre de patients à risque.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec TAGRISSO dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le CBNPC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de l'osimertinib ont été caractérisés chez des sujets sains et des patients atteints d'un CBNPC. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la clairance plasmatique apparente de l'osimertinib est de 14,3 L/h, son volume de distribution apparent est de 918 L et sa demi-vie terminale est d'environ 44 heures. L'ASC et la Cmax ont augmenté de manière proportionnelle à la dose dans l'intervalle de 20 à 240 mg. L'administration d'osimertinib une fois par jour se traduit par une accumulation d'un facteur 3 environ avec un état d'équilibre atteint après 15 jours. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques (circulantes) se maintiennent dans les limites d'un facteur 1,6 sur l'intervalle de 24 heures entre deux administrations.

Absorption

Après administration orale de TAGRISSO, les concentrations plasmatiques maximales d'osimertinib ont été atteintes avec un tmax médian (min-max) de 6 (3-24) heures, plusieurs pics ayant été observés au cours des 24 premières heures chez certains patients. La biodisponibilité absolue de TAGRISSO est de 70 % (IC à 90 % 67 ; 73). D'après une étude pharmacocinétique clinique conduite chez des

patients à la dose de 80 mg, l'alimentation n'a pas d'impact cliniquement significatif sur la biodisponibilité de l'osimertinib (augmentation de l'ASC de 6 % (IC à 90 % -5 ; 19) et diminution de la Cmax de 7 % (IC à 90 % -19 ; 6)). Chez des volontaires sains ayant pris un comprimé de 80 mg et chez qui le pH gastrique était augmenté par l'administration d'oméprazole pendant 5 jours, l'exposition à l'osimertinib n'a pas été affectée (augmentation de l'ASC et de la Cmax de 7 % et 2 %, respectivement), avec l'IC à 90 % du taux d'exposition compris dans la limite de 80 à 125 %.

Distribution

Le volume moyen de distribution estimé dans la population à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) de l'osimertinib est de 918 L, indiquant une distribution tissulaire importante. In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques de l'osimertinib est de 94,7 % (5,3 % libre). Il a également été démontré que l'osimertinib se lie de manière covalente aux protéines plasmatiques chez le rat et l'être humain, à la sérum-albumine humaine et aux hépatocytes chez le rat et l'être humain.

Biotransformation

Des études in vitro indiquent que l'osimertinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 et le CYP3A5. Cependant, avec les données actuelles disponibles, des voies métaboliques alternatives ne peuvent être complètement exclues. D'après des études in vitro, 2 métabolites pharmacologiquement actifs (AZ7550 et AZ5104) ont successivement été identifiés dans le plasma d'espèces précliniques et chez l'Homme après l'administration par voie orale d'osimertinib ; l'AZ7550 a montré un profil pharmacologique similaire à celui de TAGRISSO tandis que l'AZ5104 a montré une plus grande activité à la fois sur l'EGFR muté et l'EGFR de type sauvage. Les deux métabolites sont apparus lentement dans le plasma après l'administration de TAGRISSO aux patients, avec un tmax médian (min-max) de 24 (4-72) et de 24 (6-72) heures, respectivement. Dans le plasma humain, la forme inchangée d'osimertinib représentait 0,8 %, les 2 métabolites contribuant pour 0,08 % et 0,07 % à la radioactivité totale avec la majorité de la radioactivité étant liée de manière covalente aux protéines plasmatiques. La moyenne géométrique de l'exposition pour l'AZ5104 et l'AZ7550, sur la base de l'ASC, correspondait pour chacun à environ 10 % de l'exposition à l'osimertinib à l'état d'équilibre.

La voie métabolique principale de l'osimertinib était l'oxydation et la désalkylation. Au moins 12 composants ont été observés dans les échantillons urinaires et fécaux humains groupés, avec 5 composants représentant > 1 % de la dose, dont l'osimertinib sous forme inchangée, l'AZ5104 et l'AZ7550, qui représentaient environ 1,9, 6,6 et 2,7 % de la dose tandis qu'un adduit cystéinyle (M21) et un métabolite inconnu (M25) représentaient 1,5 % et 1,9 % de la dose, respectivement.

D'après des études in vitro, l'osimertinib est un inhibiteur compétitif des CYP3A4/5 mais pas des CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 aux concentrations cliniquement pertinentes. D'après des études in vitro, l'osimertinib n'est pas un inhibiteur de l'UGT1A1 et de l'UGT2B7 aux concentrations cliniquement pertinentes au niveau hépatique. L'inhibition intestinale de l'UGT1A1 est possible, mais l'impact clinique est inconnu.

Élimination

Après une dose orale unique de 20 mg, 67,8 % de la dose a été retrouvée dans les fèces (1,2 % sous forme inchangée) tandis que 14,2 % de la dose administrée (0,8 % sous forme inchangée) a été retrouvée dans les urines sur une collection d'échantillons réalisée pendant 84 jours. L'osimertinib sous forme inchangée correspondait à environ 2 % de l'élimination, dont 0,8 % dans les urines et 1,2 % dans les fèces.

Interactions avec les protéines de transport

Des études in vitro ont montré que l'osimertinib n'est pas un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. In vitro, l'osimertinib n'inhibe pas l'OAT1, l'OAT3, l'OATP1B1, l'OATP1B3, MATE1, OCT2 et la MATE2K aux concentrations cliniquement pertinentes.

D'après des études in vitro, l'osimertinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP mais, aux doses thérapeutiques, il est peu probable que cela entraîne des interactions cliniquement significatives. D'après des données in vitro, l'osimertinib est un inhibiteur de la BCRP et de la P-gp (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Dans une analyse pharmacocinétique de population (n = 1367), aucune relation cliniquement significative n'a été identifiée entre l'exposition prévue à l'état d'équilibre (ASCss) et l'âge (de 25 à 91 ans), le sexe (65 % de femmes), l'origine ethnique (patients caucasiens, asiatiques, japonais, chinois et non asiatiques-non caucasiens), la ligne de traitement et le statut tabagique des patients (n = 34 fumeurs, n = 419 anciens fumeurs). L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que le poids corporel était une covariable significative, avec une modification attendue de moins de 20 % de l'ASCss de l'osimertinib sur un intervalle de poids corporels allant respectivement de 88 kg à 43 kg (quantiles de 95 % à 5 %) par rapport à l'ASCss pour le poids corporel médian de 61 kg. En prenant en considération les valeurs extrêmes du poids corporel, de < 43 kg à > 88 kg, les taux du métabolite AZ5104 allaient de 11,8 % à 9,6 % alors que ceux de l'AZ7550 allaient de 12,8 % à 8,1 %, respectivement. En se basant sur une analyse PK de la population, l'albumine sérique a été identifiée comme une covariable significative avec une modification attendue de l'ASCss de l'osimertinib <30 % dans l'intervalle d'albumine de 29 à 46 g/L respectivement (quantiles de 95 % à 5 %) en comparaison à l'ASCss de 39 g/L de l'albumine médiane à l'inclusion. Ces modifications d'exposition dues aux différences de poids corporel ou de l'albumine à l'inclusion ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

Insuffisance hépatique

L'osimertinib est éliminé principalement par le foie. Dans une étude clinique, chez des patients présentant différents types de tumeurs solides avancées associés à une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A, score moyen = 5,3 ; n = 7) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B, score moyen = 8,2 ; n = 5) il n'a pas été observé d'augmentation de l'exposition au traitement par rapport à des patients avec une fonction hépatique normale (n=10) après une dose unique de 80 mg de TAGRISSO. Le ratio des moyennes géométriques (IC 90 %) de l'ASC et du Cmax de l'osimertinib étaient de 63,3 % (47,3 ; 84,5) et 51,4 % (36,6 ; 72,3) chez des patients avec une insuffisance hépatique légère et de 68,4 % (49,6 ; 94,2) et 60,7 % (41,6 ; 88,6) chez des patients avec une insuffisance hépatique modérée ; pour le métabolite AZ5104, l'ASC et le Cmax étaient de 66,5 % (43,4 ; 101,9) et 66,3 % (45,3 ; 96,9) chez des patients avec une insuffisance hépatique légère et de 50,9 % (31,7 ; 81,6) et 44,0 % (28,9 ; 67,1) chez des patients avec une insuffisance hépatique modérée, en comparaison avec l'exposition de patients avec une fonction hépatique normale. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucune relation n'a été observée entre les marqueurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine) et l'exposition à l'osimertinib. La sérum albumine, marqueur de l'insuffisance hépatique, a montré un effet sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Les études cliniques qui ont été conduites ont exclu les patients avec des ASAT ou ALAT > 2,5 x la limite supérieure de la normale (LSN), ou, si cela était dû au cancer sous-jacent, > 5,0 x LSN ou avec une bilirubine totale > 1,5 x LSN. Lors d'une analyse pharmacocinétique sur 134 patients présentant une insuffisance hépatique légère, 8 patients avec une insuffisance hépatique modérée et 1216 patients présentant une fonction hépatique normale, les expositions à l'osimertinib étaient similaires. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Dans une étude clinique, la comparaison des patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr de 15 à moins de 30 mL/min ; n=7) aux patients dont la fonction rénale est normale (CLcr supérieure ou égale à 90 mL/min ; n=8) après une dose unique de 80 mg de TAGRISSO par voie orale a montré une augmentation d'un facteur 1,85 de l'ASC (IC 90 % ; 0,94 ; 3,64) et une augmentation d'un facteur 1,19 de la Cmax (IC 90 % ; 0,69 ; 2,07). De plus, d'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur 593 patients présentant une insuffisance rénale légère (CLcr de 60 à moins de 90 ml/min), 254 patients présentant une insuffisance rénale modérée (CLcr de 30 à moins de 60 ml/min), 5 patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr de 15 à moins de 30 ml/min) et 502 patients présentant une fonction rénale normale (supérieure ou égale à 90 ml/min), les expositions à l'osimertinib étaient similaires. Les patients présentant une CLcr inférieure ou égale à 10 mL/min n'ont pas été inclus dans les études cliniques.

Patients présentant des métastases cérébrales

Les images TEP obtenues après l'administration de microdoses d'[11C]osimertinib à des patients atteints de CBNPC avec mutation de l'EGFR et présentant des métastases cérébrales (n=4) et à des volontaires sains (n=7) ont montré que le rapport des concentrations cerveau/plasma (Kp) était similaire et que l'[11C]osimertinib traversait rapidement la barrière hémato-encéphalique et était distribué de manière homogène dans toutes les régions du cerveau, tant chez les patients que chez les volontaires sains.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les principaux résultats observés dans les études de toxicologie en administration répétée chez le rat et le chien étaient, entre autres, des altérations atrophiques, inflammatoires et/ou dégénératives au niveau de l'épithélium de la cornée (associé à des transparences et des opacités cornéennes chez les chiens lors de l'examen ophtalmique), du tractus gastro-intestinal (y compris la langue), de la peau et de l'appareil reproducteur chez les mâles et les femelles avec des modifications secondaires de la rate. Ces observations ont été faites à des concentrations plasmatiques inférieures à celles observées chez les patients à la dose thérapeutique de 80 mg. Les anomalies relevées après 1 mois de traitement ont été largement réversibles dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement à l'exception de récupération partielle pour quelques modifications de la cornée.

Une dégénérescence des fibres du cristallin a été constatée dans l'étude de 104 semaines de carcinogénicité chez le rat à des expositions 0,2 fois supérieures à l'ASC mesurée chez l'homme, à la dose clinique recommandée de 80 mg une fois par jour. Des opacités du cristallin ont été constatées pour la première fois à partir de la semaine 52 de cette étude, et ont montré une augmentation progressive de l'incidence et de la sévérité avec l'augmentation de la durée d'administration. La pertinence clinique de cette observation ne peut être exclue.

L'osimertinib a pénétré la barrière hémato-encéphalique intacte du singe cynomolgus (voie intraveineuse), du rat et de la souris (administration orale).

Les données non-cliniques indiquent que l'osimertinib et son métabolite (AZ5104) inhibent le canal h-ERG, et un allongement de l'intervalle QTc ne peut être exclu.

L'osimertinib n'a pas entraîné d'altérations génétiques dans les essais in vitro et in vivo. L'osimertinib n'a pas montré de potentiel cancérigène après une administration orale chez des souris transgéniques Tg rasH2 pendant 26 semaines. Une incidence accrue de lésions vasculaires prolifératives (hyperplasie angiomateuse et hémangiome) dans le ganglion lymphatique mésentérique a été observée dans l'étude de carcinogénicité de 104 semaines chez le rat, à des expositions 0,2 fois supérieures à l'ASC mesurée à la dose clinique recommandée de 80 mg une fois par jour, et il est peu probable qu'elle soit pertinente pour l'Homme.

Toxicité sur la reproduction

Des altérations dégénératives ont été notées au niveau des testicules chez le rat et le chien exposés à l'osimertinib pendant ≥ 1 mois et une réduction de la fertilité des rats mâles après une exposition à l'osimertinib pendant 3 mois a été observée. Ces observations ont été faites aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Les anomalies testiculaires observées après 1 mois de traitement ont été réversibles chez le rat ; cependant, une conclusion définitive sur la réversibilité de ces lésions chez le chien ne peut pas être établie.

D'après les études chez les animaux, la fertilité chez les femelles peut être affectée par le traitement par osimertinib. Dans les études de toxicologie en administration répétée, une incidence accrue d'anœstrus, de dégénérescence du corps jaune dans les ovaires et d'amincissement de l'épithélium vaginal et utérin a été relevée chez des rates exposées à l'osimertinib pendant ≥ 1 mois aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Les anomalies ovariennes observées après 1 mois de traitement ont été réversibles. Dans une étude sur la fertilité chez les rates, l'administration d'osimertinib à 20 mg/kg/jour (environ équivalent à la dose clinique quotidienne recommandée de 80 mg) n'a pas eu d'effets sur le cycle d'ovulation ni sur le nombre de femelles tombant enceintes, mais a causé des morts embryonnaires précoces. Ces résultats ont montré des signes de réversibilité après un mois sans traitement.

Dans une étude modifiée de développement embryo-fœtal chez le rat, l'osimertinib a entraîné une embryolétalité lorsqu'il a été administré à des rates gravides avant l'implantation embryonnaire. Ces effets ont été observés à une dose tolérée par la mère de 20 mg/kg, soit une exposition équivalente à l'exposition à la dose de 80 mg par jour recommandée chez l'Homme (d'après l'ASC totale). L'exposition aux doses de 20 mg/kg et plus pendant l'organogénèse a provoqué une réduction du poids des fœtus mais aucun effet indésirable sur la morphologie externe ou viscérale des fœtus n'a été observé. Quand l'osimertinib a été administré à des rates gravides tout au long de la gestation puis au début de l'allaitement, une exposition à l'osimertinib et à ses métabolites pouvait être démontrée chez les jeunes allaités, une réduction de la survie des jeunes ainsi qu'un ralentissement de leur croissance (aux doses de 20 mg/kg et plus).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose faiblement substituée

Stéaryl fumarate de sodium

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique

Dioxyde de titane (E 171)

Polyéthylène glycol 3350

Talc

Oxyde de fer jaune (E 172)

Oxyde de fer rouge (E 172)

Oxyde de fer noir (E 172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes perforées unitaires en Al/Al. Boîtes de 30 x 1 comprimés (3 plaquettes).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

30 plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) : CIP : 34009 300 476 4 4

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Sans objet.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament à prescription hospitalière

Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement