



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-10738571-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-10738571-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR SACIFIA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OSITERIB / OSIMERTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / OSIMERTINIB 80 mg; aprobada por Certificado N° 58.853.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR SACIFIA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OSITERIB / OSIMERTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / OSIMERTINIB 80 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-19124257-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-19124300-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-19124215-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-19124171-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-19124118-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.853, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-10738571-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.04.16 13:06:12 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.04.16 13:07:02 -03:00



**OSITERIB®**  
**OSIMERTINIB 80 mg**  
Comprimidos recubiertos



**RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA**

**OSITERIB®**  
**OSIMERTINIB 80 mg**  
Comprimidos recubiertos

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de **OSITERIB® 80 mg** contiene: Osimertinib 80 mg. Excipientes: c.s.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**  
**CERTIFICADO N°: 58.853**

Lote:

Vencimiento:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GÖTTIG  
APROBADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-10738571 ROT PRIM ETIQUETA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:47:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:47:56 -03:00



**OSITERIB®**  
**OSIMERTINIB 80 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **OSITERIB® 80 mg** contiene: Osimertinib 80 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y opadry II beige (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo).

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos. Inhibidores de proteína quinasa.  
Código ATC: L01XE35

#### INDICACIONES

**OSITERIB®** está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutación positiva-T790M del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

**OSITERIB®** está indicado en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

##### Mecanismo de acción

Osimertinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI). Es un inhibidor irreversible de EGFR que albergan mutaciones sensibilizantes (EGFRm) y mutación T790M de resistencia a los TKI.

##### Propiedades farmacodinámicas

Los estudios *in vitro* han demostrado que Osimertinib tiene una alta potencia y actividad inhibidora frente al EGFR en líneas celulares de CPCNP con mutaciones del EGFR clínicamente relevantes y con la mutación T790M (IC<sub>50</sub> aparentes de 6 nM a 54 nM frente a fosfo-EGFR). Esto conduce a inhibición del crecimiento celular, mientras que muestra una actividad significativamente menor frente al EGFR en líneas celulares sin mutación (IC<sub>50</sub> aparentes de 480 nM a 1,8 µM frente a fosfo-EGFR). La administración oral *in vivo* de Osimertinib condujo a reducción del tamaño del tumor en xenoinjertos de CPCNP con EGFRm y T790M, y en modelos transgénicos murinos de Cáncer de Pulmón.

##### Electrofisiología cardíaca

El potencial de Osimertinib de prolongar el intervalo QTc se evaluó en 210 pacientes que recibieron 80 mg al día de Osimertinib en el estudio clínico 2. Se obtuvieron electrocardiogramas (ECG) en serie después de la administración de una dosis única y en el estado estacionario para evaluar el efecto de Osimertinib sobre los intervalos QTc. Un análisis de farmacocinética/farmacodinámica predijo una prolongación del intervalo QTc relacionada con el fármaco a la dosis de 80 mg de 14 ms, con un límite superior de 16 ms (IC 90%).

##### Eficacia clínica y seguridad

##### **Pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR positiva no tratados previamente – Estudio 4**

La eficacia y la seguridad de Osimertinib para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado, no susceptible de cirugía o radioterapia curativa, o metastásico, con mutación positiva del EGFR, que no habían recibido el tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada, se demostró en un estudio con control activo, doble ciego, aleatorizado (Estudio 4). Las muestras de tejido tumoral de los pacientes debían tener una de las dos mutaciones comunes del EGFR que se conoce que están asociadas con la sensibilidad TKI EGFR (Ex 19del o L858), identificadas mediante pruebas locales o centrales.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GÖTTIG  
APROBADO

Farm. Argentina Ferrini  
Co-ordinadora  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir Osimertinib (n=279, 80mg por vía oral una vez al día) o EGFR TKI comparador (n=277, gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día o erlotinib 150 mg por vía oral una vez al día). La aleatorización fue estratificada por el tipo de mutación EGFR (Ex 19del o L858R) y etnia (asiática y no asiática). Los pacientes recibieron el tratamiento en estudio hasta presentar intolerancia, o hasta que dejaban de experimentar beneficio clínico a juicio del investigador. Para los pacientes que recibieron el EGFR TKI comparador, se permitió el paso al grupo de Osimertinib, de forma abierta, tras la progresión, siempre que las pruebas de las muestras tumorales para la mutación T790M fueran positivas. La variable principal de eficacia fue la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador.

Las características demográficas basales y de la enfermedad de la población en estudio fueron: mediana de edad 64 años (rango 26-93 años),  $\geq 75$  años (14%), mujeres (63%), blancos (36%), asiáticos (62%), pacientes que no habían fumado nunca (64%), estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 o 1 (100%), enfermedad ósea metastásica (36%), metástasis viscerales extratorácicas (35%), metástasis en el sistema nervioso central (SNC) (21%, identificados por el sitio de la lesión de SNC al inicio del estudio, la historia médica, y/o cirugía previa, y/o radioterapia previa para las metástasis del SNC).

Osimertinib demostró una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la SLP frente al EGFR TKI comparador (mediana de 18,9 y 10,2 meses, respectivamente, HR=0,46, IC 95%: 0,37-0,57;  $p<0,0001$ ). Los resultados de eficacia del Estudio 4 de acuerdo con la revisión del investigador se resumen en la **Tabla 1**, y la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la **Figura 1**. En el momento del análisis intermedio de sobrevida global (SG) -25% de madurez-, se estimó una HR de 0,63 a favor de Osimertinib (IC 95%: 0,45-0,88,  $p=0,0068$ ), que no alcanzó una significación estadística formal. Una mayor proporción de pacientes tratados con Osimertinib seguían vivos a los 12 y 18 meses (89% y 83%, respectivamente) comparado con los tratados con el EGFR TKI comparador (83% y 71%, respectivamente). El análisis de las variables posprogresión demostraron que el beneficio en términos de SLP se conservaba durante las líneas posteriores de tratamiento.

**Tabla 1. Resultados de eficacia del Estudio 4 de acuerdo con la revisión del investigador**

Parámetro de Eficacia	Osimertinib (N=279)	EGFR TKI comparador (gefitinib o erlotinib) (N=277)
<b>Sobrevida Libre de Progresión</b>		
Número de acontecimientos (62% madurez)	136 (49)	206 (74)
Mediana, meses (IC 95%)	18,9 (15,2-21,4)	10,2 (9,6-11,1)
HR (IC 95%); valor p	0,46 (0,37-0,57); $p<0,0001$	
<b>Sobrevida Global</b>		
Número de muertes (25% madurez)	58 (21)	83 (30)
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NE	NE
HR (IC 95%); valor p	0,63 (0,45-0,88); $p=0,0068$ (NS)*	
<b>Tasa de Respuesta Objetiva<sup>1</sup></b>		
Número de respuestas (n), tasa de respuesta (IC 95%)	223 80% (75-85)	210 76% (70-81)
Odds ratio (IC 95%); valor p	1,3 (0,9-1,9); $p=0,2421$	
<b>Duración de Respuesta (DdR)</b>		
Mediana, meses (IC 95%)	17,2 (13,8-22,0)	8,5 (7,3-9,8)
<b>Segunda SLP después de empezar la primera terapia posterior (SLP2)</b>		
Número de los pacientes con progresión secundaria (%)	73 (26)	106 (38)
Mediana SLP2, meses (IC 95%)	NE (23,7-NE)	20,0 (18,0 -NE)
HR (IC 95%); valor p	0,58 (0,44-0,78); $p=0,0004$	
<b>Tiempo desde la aleatorización al primer tratamiento posterior o muerte (TFST)</b>		
Número de pacientes que han tenido un primer tratamiento posterior o muerte (%)	115 (41)	175 (63)
Mediana TFST, meses (IC 95%)	23,5 (22,0-NE)	13,8 (12,3-15,7)
HR (IC 95%); valor p	0,51 (0,40-0,64); $p<0,0001$	

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GÖTTIG  
APOTECARIO

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT  
Página 2 de 19

Farm. Argelina Ferrini  
Técnica  
S.A.C.I.F.I.A.  
Página 85 de 174



Tiempo desde la aleatorización al segundo tratamiento posterior o muerte (TSST)		
Número de pacientes que han tenido un segundo tratamiento posterior o muerte (%)	75 (27)	110 (40)
Mediana TSST, meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	25,9 (20,0-NE)
HR (IC 95%); valor p	0,60 (0,45-0,80); p=0,0005	

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

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

Se basa en respuesta no confirmada

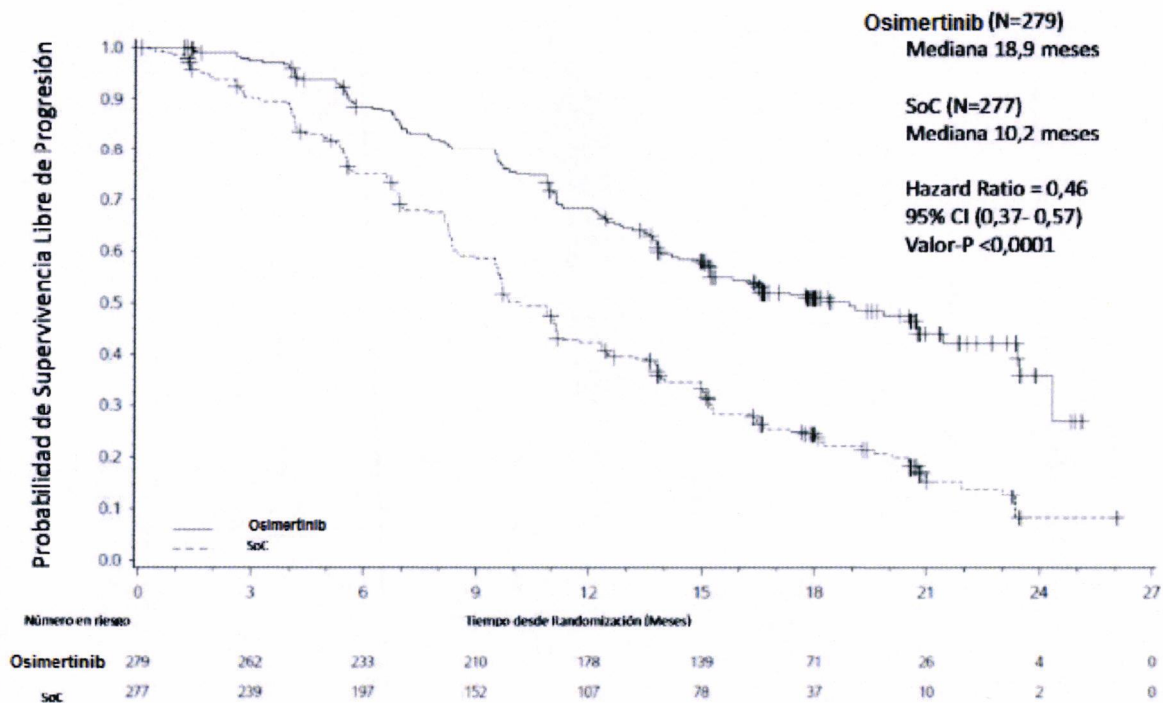
La mediana de tiempo de seguimiento fue 15,0 meses para los pacientes que recibieron Osimertinib y 9,7 meses para los pacientes que recibieron el EGFR TKI comparador

HR<1 favorece a Osimertinib, Odds ratio>1 favorece a Osimertinib

\* Basado en un análisis intermedio con un 25% de madurez, se requirió un valor-p<0,0015 para alcanzar significación estadística.

<sup>1</sup> Los resultados de TRO por la Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) fueron consistentes con los reportados en la evaluación del investigador; La TRO obtenida por evaluación de RCIE fue 78% (95% CI: 73-83) en Osimertinib y 70% (95% IC:65-76) en el EGFR TKI comparador.

**Figura 1. Curvas Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión de acuerdo a la revisión del investigador en el Estudio 4**



+ Pacientes censurados.

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

El beneficio de Osimertinib en SLP frente al EGFR TKI comparador fue consistente en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluyendo raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado de la metástasis en SNC a la entrada en el estudio y tipo de mutación EGFR (delección del Exón 19 o L858R).

**Datos de eficacia en metástasis en el SNC en el Estudio 4**

Los pacientes con metástasis en SNC que no precisaban esteroides y con un estado neurológico estable durante al menos dos semanas después de la finalización de la terapia definitiva y los esteroides, eran elegibles para ser aleatorizados en el Estudio 4. De 556 pacientes, 200 tenían disponibles estudios por imágenes cerebrales iniciales. En base a una revisión de las imágenes por parte del comité de revisión central independiente enmascarado (RCIE) se identificó un subgrupo de 128/556 (23%) pacientes con metástasis en SNC. Estos datos se resumen en la **Tabla 2**. La eficacia en SNC según RECIST v1.1 en el Estudio 4 demostró una mejora nominal estadísticamente significativa en la SLP en SNC (HR=0,48, IC 95%: 0,26-0,86; p=0,014).

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GOTTIG  
APROBADO

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT

Ferrini  
CO-ORDINADORA  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**Tabla 2. Eficacia en SNC de acuerdo con la revisión RCIE en pacientes con metástasis en SNC en el escáner cerebral basal en el Estudio 4**

Parámetro de Eficacia	Osimertinib N=61	EGFR TKI comparador (gefitinib o erlotinib) N=67
<b>Sobrevida libre de progresión en SNC<sup>1</sup></b>		
Número de acontecimientos (%)	18 (30)	30 (45)
Mediana, meses (IC 95%)	NE (16,5-NE)	13,9 (8,3-NE)
HR (IC 95% CI); valor-p	0,48 (0,26-0,86); p=0,014 <sup>†</sup>	
Libre de progresión en SNC y vivos a los 6 meses (%) (IC 95%)	87 (74-94)	71 (57-81)
Libre de progresión en SNC y vivos a los 12 meses (%) (IC 95%)	77 (62-86)	56 (42-68)

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

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

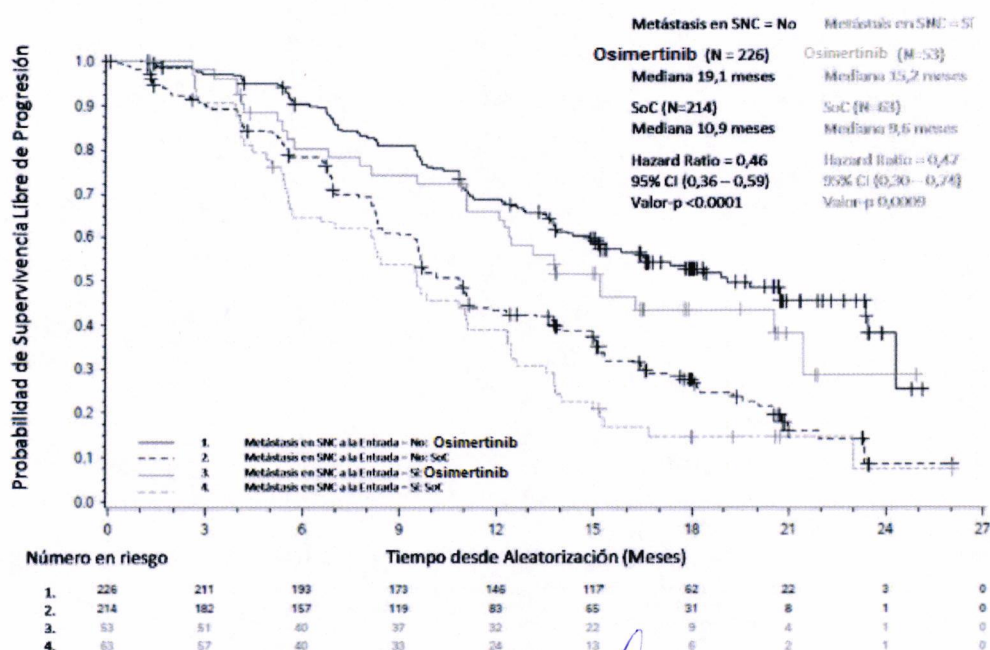
<sup>1</sup>SLP SNC determinada por RECIST v1.1 por el RCIE SNC (lesiones SNC medibles y no medibles al inicio, según RCIE)

n=61 para Osimertinib y n=67 para el EGFR TKI comparador; respuestas no confirmadas

† Estadísticamente nominalmente significativo

En el Estudio 4 se realizó un análisis predefinido de SLP estratificado en base al estado de la metástasis en SNC a la entrada en el estudio (identificada por el sitio de lesión del SNC al inicio, antecedentes médicos, y/o cirugía previa, y/o radioterapia previa para la metástasis en SNC) y se muestra en la **Figura 2**. Independientemente del estado de la lesión del SNC al entrar al estudio, los pacientes en el grupo de Osimertinib demostraron un beneficio en la eficacia sobre los pacientes del grupo del EGFR TKI comparador y hubo menos pacientes con nuevas lesiones en SNC en el grupo de Osimertinib que en el grupo EGFR TKI comparador (Osimertinib, 11/279 [3,9%] frente al EGFR TKI comparador, 34/277 [12,3%]). En el subgrupo de pacientes sin lesiones en el SNC al inicio, hubo un número menor de lesiones nuevas en el SNC en el grupo de Osimertinib que en el grupo EGFR TKI comparador (7/226 [3,1%] frente a 15/214 [7,0%], respectivamente).

**Figura 2. SLP global de acuerdo con la revisión del investigador, por el estado de metástasis en SNC a la entrada en el estudio, registro Kaplan-Meier (análisis del conjunto completo) en el Estudio 4**



+ Pacientes censurados.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 JORGE L. GOTTIG  
 APODEBADO





***Resultados comunicados por el paciente (PRO)***

Los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud comunicados por el paciente (HRQL) fueron recogidos electrónicamente utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de Cáncer de Pulmón (EORTC QLQ-LC13). El LC13 se administró inicialmente una vez a la semana durante las primeras 6 semanas, luego cada 3 semanas antes y después de la progresión. El C30 fue evaluado cada 6 semanas antes y después de la progresión. Al inicio del estudio, no se observaron diferencias en los síntomas, la función o la HRQL notificados por el paciente entre los grupos de Osimertinib y el EGFR TKI comparador (gefitinib o erlotinib). El cumplimiento durante los primeros 9 meses fue generalmente alto ( $\geq 70\%$ ) y similar en ambos grupos.

***Análisis de los síntomas clave del Cáncer de Pulmón***

Los datos recogidos desde el inicio hasta el mes 9 mostraron mejorías similares en los grupos de Osimertinib y el EGFR TKI comparador para los cinco síntomas principales predefinidos de la PRO (tos, disnea, dolor de pecho, fatiga y pérdida del apetito) con mejoría en la tos, alcanzando el corte clínicamente relevante establecido. Hasta los 9 meses no hubo diferencias clínicamente relevantes en los síntomas notificados por el paciente entre los grupos de Osimertinib y del EGFR TKI comparador (evaluado como una diferencia de  $\geq 10$  puntos).

***HRQL y análisis de la mejoría funcional física***

Ambos grupos notificaron mejorías similares en la mayoría de los dominios funcionales y en el estado de salud general/HRQL, lo que indica que el estado de salud general de los pacientes mejoró. Hasta el mes 9, no hubo diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de Osimertinib y del EGFR TKI comparador en la funcionalidad o el HRQL.

***Pacientes CPCNP T790M positivos pretratados-Estudio 3***

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

Todos los pacientes debían tener CPCNP con mutación T790M del EGFR positiva identificada mediante el test de mutación del EGFR Cobas® en un laboratorio central previo a la aleatorización. El estado de la mutación T790M también se analizó utilizando ADNtc extraído de una muestra de plasma tomada durante el screening. El resultado principal de eficacia fue SLP. Medidas adicionales del resultado de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de respuesta (DdR) y SG.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir Osimertinib (n=279) o quimioterapia basada en doblete de platino (n=140). La aleatorización fue estratificada por etnia (asiática y no asiática). Los pacientes en el grupo de Osimertinib recibieron 80 mg por vía oral una vez al día hasta desarrollar intolerancia a la terapia, o hasta que el investigador determinaba que no presentaba más beneficio clínico. La quimioterapia consistió en pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con carboplatino AUC5 o pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta un máximo de 6 ciclos.

Los pacientes cuya enfermedad no había progresado tras 4 ciclos de quimioterapia basada en platino podían recibir terapia de mantenimiento con pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de cada ciclo de 21 días). A los sujetos en el grupo de quimioterapia que tenían progresión radiológica objetiva (de acuerdo con el investigador y confirmada por revisión de imagen central independiente) se les dio la oportunidad de empezar tratamiento con Osimertinib.

Las características demográficas basales y de la enfermedad del conjunto de la población en estudio fueron: mediana de edad 62,  $\geq 75$  años (15%), mujeres (64%), blancos (32%), asiáticos (65%), pacientes que no habían fumado nunca (68%), estado funcional de la OMS de 0 o 1 (100%). El 54% de los pacientes presentaba metástasis visceral extratorácica, que incluyeron 34% con metástasis en SNC (identificada por el sitio de la lesión basal en SNC, historia médica y/o cirugía previa y/o radioterapia previa a la metástasis en SNC) y el 23% con metástasis hepática. El cuarenta y dos por ciento de los pacientes presentaba enfermedad ósea metastásica.

El Estudio 3 demostró una mejora estadísticamente significativa en SLP en pacientes tratados con Osimertinib comparado con quimioterapia. Los resultados de eficacia del Estudio 3 se resumen en la **Tabla 3**, y la curva Kaplan-Meier para SLP se muestra en la **Figura 3**. Los datos de SG no estaban maduros en el momento de este análisis inicial de SG.

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GOTTIG  
APODERADO

Página 89 de 174  
Farm. Sergio Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**Tabla 3. Resultados de eficacia del Estudio 3 de acuerdo con la revisión del investigador**

Parámetro de Eficacia	Osimertinib (N=279)	Quimioterapia (pemetrexed/cisplatino o pemetrexed/carboplatino) (N=140)
<b>Sobrevida Libre de Progresión</b>		
Número de acontecimientos (% madurez)	140 (50)	110 (79)
Mediana, meses (IC 95%)	10,1 (8,3-12,3)	4,4 (4,2-5,6)
HR (IC 95%); valor p	0,30 (0,23-0,41); valor p <0,001	
<b>Sobrevida Global<sup>1</sup></b>		
Número de muertes (% madurez)	69 (24,7)	40 (28,6)
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NC (20,5-NE)	NC (20,5-NE)
HR (IC 95%); valor p	0,72 (0,48-1,09); valor p=0,121	
<b>Tasa de Respuesta Objetiva<sup>2</sup></b>		
Número de respuestas, tasa de Respuesta (IC 95%)	197 71% (65-76)	44 31% (24-40)
Odds ratio (IC 95%); valor p	5,4 (3,5-8,5); valor p <0,001	
<b>Duración de Respuesta (DdR)<sup>2</sup></b>		
Mediana, meses (IC 95%)	9,7 (8,3-11,6)	4,1 (3,0-5,6)

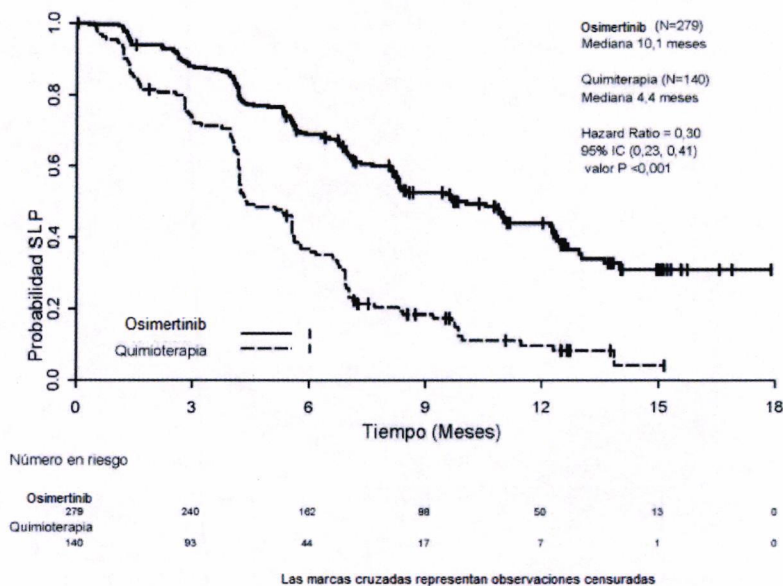
HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable

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

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

<sup>2</sup>Los resultados de TRO y DdR de acuerdo a la revisión del investigador son consistentes con aquellos comunicados por la Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE); la TRO de acuerdo a la revisión RCIE fue 64,9% (IC 95%: 59,0-70,5) para Osimertinib y 34,3% (IC 95%: 26,5-42,8) para quimioterapia; la DdR de acuerdo a la revisión RCIE fue 11,2 meses (IC 95%: 8,3-NE) para Osimertinib y 3,1 meses (IC 95%: 2,9-4,3) para quimioterapia.

**Figura 3 Curvas Kaplan-Meier de Enfermedad Libre de Progresión de acuerdo con la revisión del investigador en Estudio 3.**



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

Se observaron mejoras clínicamente relevantes en SLP con HR <0,50 en favor de los pacientes recibiendo Osimertinib comparado con aquellos recibiendo quimioterapia, consistentemente en todos los subgrupos

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GÖTTIG  
APODERADO

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT



predefinidos analizados, incluyendo etnia, edad, género, historia de tabaquismo y mutación EGFR (delección del Exón 19 y L858R).

**Datos de eficacia en metástasis en SNC en el Estudio 3**

Los pacientes con metástasis cerebrales estables asintomáticas que no precisaron esteroides durante al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento en estudio eran elegibles para ser aleatorizados en el estudio. En la **Tabla 4** se resume una revisión RCIE de la eficacia en SNC por RECIST v1.1 en el subgrupo de 116/419 (28%) pacientes en los que se identificó presencia de metástasis en SNC en el escáner cerebral basal.

**Tabla 4 Eficacia en SNC de acuerdo con la revisión RCIE en pacientes con metástasis en SNC en el estudio por imágenes cerebral basal en el Estudio 3.**

Parámetro de Eficacia	Osimertinib	Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino)
<b>Tasa Objetiva de Respuesta en SNC<sup>1</sup></b>		
Tasa de respuesta en SNC % (n/N) (IC 95%)	70% (21/30) (51-85)	31% (5/16) (11-59)
Odds ratio (IC 95%); valor p	5,1 (1,4-21); p=0,015	
<b>Duración de Respuesta en SNC<sup>2</sup></b>		
Mediana, meses (IC 95%)	8,9 (4,3-NE)	5,7 (NE-NE)
<b>Tasa de control de la enfermedad SNC</b>		
Tasa de control de la enfermedad SNC	87% (65/75) (77-93)	68% (28/41) (52-82)
Odds ratio (IC 95%); valor p	3 (1,2-7,9); p=0,021	
<b>Sobrevida libre de progresión en SNC<sup>3</sup></b>		
Número de acontecimiento (% madurez)	N=75 19 (25)	N=41 16 (39)
Mediana, meses (IC 95%)	11,7 (10-NE)	5,6 (4,2-9,7)
HR (IC 95%); valor p	0,32 (0,15-0,69); p=0,004	

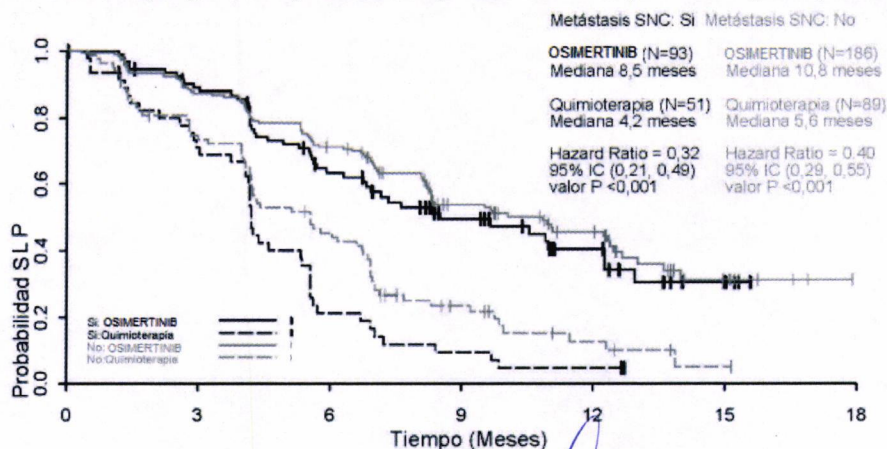
<sup>1</sup> Tasa de Respuesta Objetiva y Duración de Respuesta en SNC determinada por RECIST v1.1 por SNC RCIE en la población evaluable para respuesta (lesiones SNC medibles en la basal por RCIE) n=30 para Osimertinib y n=16 para Quimioterapia.

<sup>2</sup> Basado solamente en pacientes con respuesta; DdR definida como tiempo desde la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial) hasta progresión o acontecimiento de muerte; TCE definida como proporción de pacientes con respuesta (respuesta completa o respuesta parcial), o enfermedad estable ≥ 6 semanas.

<sup>3</sup> Sobrevida Libre de Progresión SNC determinada por RECIST v1.1 por el SNC RCIE en el análisis del conjunto completo de población (lesiones SNC medibles y no medibles en la basal por RCIE) n=75 para Osimertinib y n=41 para Quimioterapia. Un HR<1 a favor de Osimertinib.

En el Estudio 3 se realizó un análisis predefinido de SLP estratificado en base al estado de la metástasis SNC a la entrada en el estudio y se muestra en la **Figura 4**.

**Figura 4 SLP global de acuerdo con la revisión del investigador por el estado de metástasis en SNC a la entrada en el estudio, registro Kaplan-Meier (análisis del conjunto completo) en el Estudio 3.**



TUTEUR S.A.C.I.F.A.  
JORGE L. GÖTTIG  
APODERADO

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT

Estelina Ferrini  
Co-Directora Médica  
TUTEUR S.A.C.I.F.A.



El Estudio 3 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para los pacientes que recibieron Osimertinib comparado con los que recibieron quimioterapia, independientemente, del estado de metástasis del SNC en el momento de entrar en el estudio.

**Resultados Comunicados por el Paciente**

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

**Análisis de los síntomas clave del Cáncer de Pulmón**

Osimertinib mejoró los síntomas de Cáncer de Pulmón comunicados por el paciente comparado con la quimioterapia, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en la media del cambio con respecto a la basal, comparado con la quimioterapia durante todo el período de tiempo desde la aleatorización hasta 6 meses para los 5 síntomas principales PRO preespecificados (pérdida de apetito, tos, dolor de pecho, disnea y fatiga) como se muestra en la **Tabla 5**.

**Tabla 5 Modelo Mixto Medidas Repetidas–Síntomas clave de Cáncer de Pulmón – cambio medio con respecto a la basal en los pacientes con Osimertinib comparado con quimioterapia**

Grupos	Pérdida de Apetito		Tos		Dolor de Pecho		Disnea		Fatiga	
	Osimertinib (279)	Quimioterapia (140)	Osimertinib (279)	Quimioterapia (140)	Osimertinib (279)	Quimioterapia (140)	Osimertinib (279)	Quimioterapia (140)	Osimertinib (279)	Quimioterapia (140)
<b>N</b>	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
<b>Media Ajust.</b>	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
<b>Diferencia Estimada (IC 95%)</b>	-8,24 (-12,88 a 3,60)		-5,53 (-8,89 a -2,17)		-5,36 (-8,20 a -2,53)		-7,09 (-9,86 a -4,33)		-10,39 (-14,55 a -6,23)	
<b>Valor p</b>	p<0,001		p=0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

La media ajustada y las diferencias estimadas obtenidas con el análisis del Modelo Mixto Medidas Repetidas (MMRM). El modelo incluyó pacientes, tratamiento, visita tratamiento por interacción de visita, puntuación de síntomas basales, y puntuación de síntomas basales por interacción de visita y utilizó una matriz de covarianza no estructurada.

**HRQL y análisis de la mejoría funcional física**

Los pacientes con Osimertinib tuvieron mayores oportunidades de conseguir una mejoría clínicamente significativa  $\geq 10$  puntos en el estado de salud general y en la funcionalidad física del cuestionario EORTC-C30 comparado con quimioterapia durante el período del estudio en la *Odds Ratio* (OR) del estado general de salud: 2,11, (IC 95%: 1,24-3,67, p=0,007); OR de la funcionalidad física 2,79 (IC 95%: 1,50-5,46, p=0,002).

**Pacientes CPCNP T790M positivos pretratados - Estudio de cohorte de extensión Fase II y estudio 2**

Se realizaron dos estudios clínicos abiertos y no randomizados, estudio de cohorte de extensión Fase II (n=201) y Estudio clínico 2 (n=210), en pacientes con Cáncer de Pulmón con mutación positiva del EGFR T790M que habían progresado con tratamiento sistémico previo que incluía un principio activo TKI del EGFR. Todos los pacientes debían presentar CPCNP con mutación positiva del EGFR T790M, identificada mediante la prueba Cobas® de mutación del EGFR, llevado a cabo en un laboratorio central antes del tratamiento. El estado de la mutación T790M fue también determinado retrospectivamente utilizando ADNtc extraído de una muestra de plasma tomada durante el screening. Todos los pacientes recibieron Osimertinib a una dosis de 80 mg una vez al día. La principal medida del resultado de eficacia de estos dos estudios fue la TRO de acuerdo con los RECIST v1.1, evaluada por una RCIE. Las medidas secundarias de eficacia incluyeron la DdR y la SLP.

Las características basales de la población global del estudio (Estudio clínico 2 y cohorte de extensión Fase II) fueron las siguientes: mediana de edad de 63 años, 13%  $\geq 75$  años, mujeres (68%), blancos (36%), asiáticos (60%). Todos los pacientes recibieron al menos una línea de tratamiento previa. El 31% (n=129) había recibido una línea de tratamiento previa (exclusivamente tratamiento con EGFR-TKI), el 69% (n=282) había recibido 2 o más líneas previas. El 72% de los pacientes no había fumado nunca, el 100% de los pacientes tenía un estado funcional de la OMS de 0 o 1. El 59% de los pacientes presentaba metástasis visceral extratorácica, incluyendo 39% con metástasis en SNC (identificada por el sitio de la lesión basal del SNC, historia médica y/o cirugía previa y/o radioterapia previa a la metástasis en SNC) y el 29% con



metástasis hepática. El 47% de los pacientes presentaban enfermedad ósea metastásica. La mediana de la duración del seguimiento para SLP fue de 12,6 meses.

En los 411 pacientes con mutación T790M del EGFR positiva pretratados, la tasa de respuesta global (TRG) de acuerdo con RCIE fue 66% (IC 95%: 61-71). En pacientes con respuesta confirmada por RCIE, la mediana de la DdR fue 12,5 meses (IC 95%: 11,1-NE). La TRO de acuerdo con RCIE en el estudio de cohorte de extensión fue 62% (IC 95%: 55-68) y 70% (IC 95%: 63-77) en el Estudio 2. La mediana de SLP fue 11,0 meses (IC del 95%: 9,6-12,4).

En todos los subgrupos predefinidos analizados se observaron TRO de acuerdo con RCIE por encima del 50%, incluyendo la línea de tratamiento, el grupo étnico, la edad y la región.

En la población evaluable para respuesta, el 85% (223/262) presentó documentación de la respuesta en el momento del primer estudio de imagen (6 semanas); el 94% (247/262) presentó respuesta documentada en el momento del segundo estudio de imagen (12 semanas).

*Datos de eficacia en metástasis en SNC en los estudios Fase II (Estudio de cohorte extendido y Estudio 2)*

Se realizó una revisión RCIE de eficacia en SNC por RECISTv 1.1 en un subgrupo de 50 (de 411) pacientes identificados por presentar metástasis medible en SNC en un escáner cerebral basal. Se observó una TRO SNC del 54% (27/50 pacientes; IC 95%: 39,3-68,2), siendo respuestas completas el 12% de estas respuestas.

Los estudios clínicos no han sido realizados en pacientes con CPCNP con mutación positiva del EGFR T790M *de novo*.

### FARMACOCINÉTICA

Se han caracterizado los parámetros farmacocinéticos de Osimertinib en sujetos sanos y en pacientes con CPCNP. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el *clearance* plasmático aparente de Osimertinib es 14,3 l/h, el volumen de distribución aparente es 918 l y la semivida terminal es de aproximadamente 44 horas. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) aumentaron proporcionalmente respecto a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 20 a 240 mg. La administración de Osimertinib una vez al día conduce a una acumulación de aproximadamente 3 veces, notificándose exposiciones en estado estacionario a los 15 días de administración. En el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen típicamente dentro de un rango de 1,6 veces a lo largo del intervalo posológico de 24 horas.

### Absorción

Después de la administración oral de Osimertinib, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de Osimertinib con una mediana (mín-máx) de  $t_{m\acute{a}x}$  de 6 (3-24) horas, observándose varios picos a lo largo de las primeras 24 horas en algunos pacientes. La biodisponibilidad absoluta de Osimertinib es del 70% (IC 90%: 67-73). De acuerdo con un estudio de farmacocinética clínica realizado en pacientes a la dosis de 80 mg, los alimentos no alteran la biodisponibilidad de Osimertinib en un grado clínicamente significativo [aumento del AUC en un 6% (IC 90%: -5 a -19) y disminución de la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 7% (IC 90%: -19 a -6)]. En voluntarios sanos que recibieron un comprimido de 80 mg en los que se elevó el pH gástrico mediante la administración de omeprazol durante 5 días, la exposición a Osimertinib no se vio afectada (aumento del AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 7% y en un 2%, respectivamente) con el IC 90% para el cociente de la exposición dentro del límite del 80-125%.

### Distribución

El volumen de distribución medio estimado en la población en estado estacionario ( $V_{ee}/F$ ) de Osimertinib es 918 l, lo que indica una amplia distribución en el tejido. *In vitro*, la unión de Osimertinib a proteínas plasmáticas es del 94,7% (5,3% libre). También se ha demostrado que Osimertinib se une covalentemente a proteínas plasmáticas de rata y humanos, a la albúmina sérica humana y a los hepatocitos de rata y humanos.

### Metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que Osimertinib se metaboliza fundamentalmente mediante el CYP3A4 y el CYP3A5. Sin embargo, con los datos actuales disponibles no se pueden descartar por completo vías metabólicas alternativas. De acuerdo con los estudios *in vitro*, se han identificado posteriormente 2 metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma de especies preclínicas y en humanos después de la administración oral de Osimertinib; AZ7550 mostró un perfil farmacológico similar



al de Osimertinib, mientras que AZ5104 mostró una potencia superior tanto en el EGFR mutado como en el no mutado. Ambos metabolitos aparecen lentamente en el plasma tras la administración de Osimertinib a los pacientes, con una mediana (mín-máx) de  $t_{máx}$  de 24 (4-72) y 24 (6-72) horas, respectivamente. En el plasma humano, Osimertinib original representó el 0,8%, y los 2 metabolitos representaron el 0,08% y el 0,07% de la radiactividad total, estando la mayor parte de la radiactividad unida covalentemente a proteínas plasmáticas. La media geométrica de la exposición tanto de AZ5104 como de AZ7550, de acuerdo con el AUC, fue de aproximadamente el 10% en cada caso de la exposición de Osimertinib en el estado estacionario.

La principal vía metabólica de Osimertinib fue la oxidación y la desalquilación. En humanos, se han observado al menos 12 componentes en las muestras de orina y heces agrupadas, suponiendo 5 de ellos >1% de la dosis, de los cuales Osimertinib inalterado, AZ5104 y AZ7550 representaron aproximadamente el 1,9%, el 6,6% y el 2,7% de la dosis, al tiempo que un aducto cisteínico (M12) y un metabolito desconocido (M25) representaron el 1,5% y el 1,9% de la dosis, respectivamente.

De acuerdo con los estudios *in vitro*, Osimertinib es un inhibidor competitivo del CYP 3A4/5 pero no de los CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1 a concentraciones clínicamente relevantes. De acuerdo con los estudios *in vitro*, Osimertinib no es un inhibidor de UGT1A1 y UGT2B7 a concentraciones clínicamente relevantes hepáticamente. Es posible la inhibición intestinal de UGT1A1, pero el impacto clínico es desconocido.

#### **Eliminación**

Después de una dosis oral única de 20 mg, se recuperó un 67,8% de la dosis en las heces (1,2% como compuesto original) mientras que se encontró un 14,2% de la dosis administrada (0,8% como compuesto original) en la orina a los 84 días de la recogida de muestras. Osimertinib inalterado representó aproximadamente el 2% de la eliminación, localizándose el 0,8% en la orina y el 1,2% en las heces.

#### **Interacciones con proteínas transportadoras**

Los estudios *in vitro* han demostrado que Osimertinib no es sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. A concentraciones clínicamente relevantes, Osimertinib *in vitro* no inhibe OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 y MATE2K.

#### **Efectos de Osimertinib sobre la P-gp y la BCRP**

De acuerdo con los estudios *in vitro*, Osimertinib es un sustrato de la glucoproteína-P (P-gp) y de la proteína resistente de cáncer de mama (BCRP), aunque es poco probable que dé lugar a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con principios activos a las dosis clínicas. En base a los datos *in vitro*, Osimertinib es un inhibidor de la BCRP y de la P-gp.

#### **Farmacocinética poblacional**

En un análisis farmacocinético basado en la población (n=1367), no se identificaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición pronosticada en el estado estacionario ( $AUC_{ss}$ ) y la edad (intervalo: 25 a 91 años), el sexo (65% mujeres), la etnia (incluyendo pacientes blancos, asiáticos, japoneses, chinos y no asiáticos no blancos), línea de tratamiento y el estado de tabaquismo de los pacientes (n=34 fumadores actuales, n=419 exfumadores). El análisis de FC de población indicó que el peso corporal era una covariable significativa, con una variación de menos del 20% en el  $AUC_{ss}$  de Osimertinib previsto en un intervalo de pesos corporales de entre 88 Kg y 43 kg respectivamente (cuantiles del 95% al 5%) al compararse con el  $AUC_{ss}$  de la mediana de peso corporal de 61 kg. Teniendo en consideración los pesos corporales extremos, desde <43 Kg a >88 kg, las proporciones para el metabolito AZ5104, oscilaron del 11,8% al 9,6%, mientras que para AZ7550 este rango fue del 12,8% al 8,1%, respectivamente. En base al análisis farmacocinético de población, se identificó la albúmina sérica como una covariable significativa con un <30% de cambio en el  $AUC_{ss}$  de Osimertinib esperado a lo largo del intervalo de albúmina de 29 a 46 g/L de forma respectiva (cuantiles 95% a 5%) cuando se compara con el  $AUC_{ss}$  para la mediana de albúmina basal de 39 g/l. Estos cambios en la exposición debido a las diferencias de peso corporal o en la albúmina no se consideran clínicamente relevantes.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Osimertinib se elimina fundamentalmente a través del hígado. En un estudio clínico, los pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos avanzados y con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A, valor medio=5,3, n=7) o insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B, valor medio=8,2, n=5) no se incrementó la

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GOTTIG  
APODERADO



exposición en comparación con pacientes con función hepática normal (n=10), tras una dosis única de 80 mg de Osimertinib. La media geométrica de la proporción (IC 90%) del AUC y C<sub>máx</sub> de Osimertinib fue del 63,3% (47,3-84,5) y 51,4% (36,6-72,3) en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 68,4% (49,6-94,2) y 60,7% (41,6-88,6) en pacientes con insuficiencia hepática moderada; para el metabolito AZ5104, el AUC y C<sub>máx</sub> fueron del 66,5% (43,4-101,9) y 66,3% (45,3-96,9) en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 50,9% (31,7-81,6) y 44,0% (28,9-67,1) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con la exposición en pacientes con función hepática normal. De acuerdo con el análisis de FC de población, no hubo relación entre los marcadores de la función hepática [alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina] y la exposición a Osimertinib. La albúmina sérica, que es un marcador de insuficiencia hepática, no mostró ningún efecto sobre la FC de Osimertinib. Los estudios clínicos que se realizaron excluyeron a los pacientes con AST o ALT >2,5 x límite superior de la normalidad (LSN) o si, debido a la neoplasia maligna subyacente, >5,0 x LSN o con bilirrubina total >1,5 x LSN. En base a los análisis de farmacocinética de 134 pacientes con insuficiencia hepática leve, 8 con insuficiencia hepática moderada y 1216 con función hepática normal, las exposiciones de Osimertinib fueron similares. No se dispone de datos sobre los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

No se ha realizado un estudio de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con un análisis de farmacocinética de población de 593 pacientes con insuficiencia renal leve [clearance de creatinina (ClCr): 60 a <90 ml/min], 254 con insuficiencia renal moderada (ClCr: 30 a <60 ml/min), 5 con insuficiencia renal grave (ClCr: 15 a <30 ml/min) y 502 con función renal normal (≥90 ml/min), las exposiciones a Osimertinib fueron similares. La insuficiencia renal grave puede afectar a la eliminación de los medicamentos que se metabolizan a través del hígado. Los pacientes con un ClCr menor de 15 ml/min no fueron incluidos en los estudios clínicos.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con **OSITERIB®** debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Al evaluar el uso de **OSITERIB®**, es necesario que se determine el estado de la mutación del EGFR en muestras de tejido tumoral o plasma usando un método test validado (ver **ADVERTENCIAS**).

La dosis recomendada es de 80 mg de **OSITERIB®** una vez al día, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Si olvida una dosis de **OSITERIB®**, debe tomarla lo antes posible a menos que la siguiente dosis esté prevista dentro de un plazo de 12 horas.

**OSITERIB®** se puede tomar con o sin alimentos, a la misma hora cada día.

#### **Ajuste de la dosis**

Puede ser necesaria la interrupción y/o reducción de la dosis de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Si es necesaria reducción de la dosis, ésta se debe bajar a 40 mg recibidos una vez al día. En la **Tabla 6** se describen las directrices de reducción de la dosis para toxicidades de reacciones adversas.

**Tabla 6 Modificaciones de dosis de OSITERIB® por reacciones adversas**

Órgano diana	Reacción adversa*	Modificación de la dosis
Pulmonar	EPI/neumonitis	Suspender definitivamente <b>OSITERIB®</b>
Cardíaco	Intervalo QTc >500 ms en al menos 2 ECG independientes	Suspender <b>OSITERIB®</b> hasta que el intervalo QTc sea <481 ms, o recuperación a la situación basal si el QTc basal es ≥481 ms, luego reanudar a una dosis reducida (40 mg)
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave	Suspender definitivamente <b>OSITERIB®</b>
Otros	Reacción adversa de grado ≥3	Suspender <b>OSITERIB®</b> durante hasta 3 semanas
	Si la reacción adversa de grado ≥3 mejora a grado	<b>OSITERIB®</b> puede reanudarse a la misma

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT



	0- 2 después de la suspensión de <b>OSITERIB®</b> durante hasta 3 semanas.	dosis (80 mg) o a una dosis inferior (40 mg)
	Reacción adversa de grado $\geq 3$ que no mejora a grado 0- 2 después de la suspensión durante hasta 3 semanas	Suspender definitivamente <b>OSITERIB®</b>

\*Nota: La intensidad de los acontecimientos adversos clínicos se clasifico por grados mediante los Criterios de Terminología Común por Acontecimientos adversos (CTCAE) del "National Cancer Institute" (NCI), versión 4.0.  
EPI: Enfermedad pulmonar intersticial. ECGs: Electrocardiogramas; QTc: Intervalo QT corregido para frecuencia cardíaca.

### Posología en poblaciones especiales

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

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Según los estudios clínicos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B). De manera similar, según el análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  LSN y AST  $\geq$  LSN o bilirrubina total  $\geq 1,0$  a  $1,5 \times$  LSN y cualquier AST) o con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total entre  $1,5$  y  $3$  veces LSN y cualquier AST). No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave. Hasta que se disponga de más datos, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **FARMACOCINÉTICA**).

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

No se han realizado estudios clínicos que evalúen de forma específica el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Osimertinib. No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Se dispone de datos escasos en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con enfermedad renal terminal (ClCr  $< 15$  ml/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault) o que estén realizando diálisis. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave y terminal (ver **FARMACOCINÉTICA**).

#### **Población pediátrica**

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

### Forma de administración

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

Si el paciente no es capaz de tragar el comprimido, éste se puede dispersar primero en 50 ml de agua sin gas. Se debe poner el comprimido en el agua, sin machacar, se debe agitar hasta que esté dispersado y tragar inmediatamente. Luego, llenar el vaso con agua hasta la mitad asegurando que no queden residuos y beberlo inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

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

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no se debe emplear junto con Osimertinib (ver **PRECAUCIONES - Interacciones con otros medicamentos**).

### ADVERTENCIAS

#### **Evaluación del estado de la mutación del EGFR**

Al valorar el uso de Osimertinib como un tratamiento para el CPCNP localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado positivo de la mutación del EGFR. Se debe realizar una prueba

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GOTTIG  
APOC. S. C. P.

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini  
Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Página 12 de 19  
Página 96 de 174



validada usando, ya sea ADN tumoral obtenido de una muestra de tejido, o ADN tumoral circulante (ADNtc) obtenido a partir de una muestra de plasma.

Solo se deben usar pruebas robustas, seguras y sensibles, con utilidad demostrada para la determinación del estado de la mutación del EGFR a partir del ADN tumoral (a partir de una muestra de tejido o de plasma).

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

#### **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)**

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

En los estudios clínicos la EPI o reacciones adversas de tipo EPI (p. ej., neumonitis) fueron notificadas en el 3,9% de los 1142 pacientes que recibieron Osimertinib, resultando mortal en el 0,4%. La incidencia de EPI fue del 10,4% en pacientes de etnia japonesa, del 1,8% en los de origen asiático y del 2,8% en los no asiáticos (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Con el fin de excluir EPI, se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un empeoramiento inicial agudo y/o inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre). El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir, hasta que se determine el origen de esos síntomas. En el caso de que se diagnostique EPI, Osimertinib debe ser suspendido y se debe iniciar el tratamiento apropiado. La reintroducción de Osimertinib solo se debe considerar tras una valoración cuidadosa del beneficio y riesgo individual de cada paciente.

#### **Síndrome de Stevens-Johnson**

Raramente se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) asociados con el tratamiento con Osimertinib. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de SJS. Si aparecen signos y síntomas que sugieran SJS, se debe suspender Osimertinib inmediatamente.

#### **Prolongación del intervalo QTc**

La prolongación del intervalo QTc se produce en pacientes tratados con Osimertinib. La prolongación del intervalo QTc puede producir un aumento del riesgo de taquiarritmias ventriculares (p. ej., *Torsades de pointes*) o muerte súbita. No se notificaron episodios de arritmia ni en el Estudio 4, Estudio de cohorte de extensión ni en el Estudio 2 (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes con anomalías clínicamente importantes en el ritmo y la conducción, medidos por un ECG en reposo (p. ej., intervalo QTc mayor de 470 ms) fueron excluidos de estos estudios (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Siempre que sea posible, se debe evitar el uso de Osimertinib en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Se debe realizar el monitoreo periódico con ECG y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas o en aquellos que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QTc. El tratamiento se debe suspender en pacientes que desarrollen un intervalo QTc >500 ms en al menos 2 ECGs independientes, hasta que el intervalo QTc sea <481 ms o se recupere el valor basal si el intervalo QTc es  $\geq 481$  ms, luego se debe reiniciar el tratamiento con Osimertinib a una dosis reducida, como se describe en la **Tabla 6**. Osimertinib debe ser suspendido definitivamente en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de lo siguiente: *Torsades de pointes*, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

#### **Cambios en la contractilidad cardíaca**

En los estudios clínicos, se produjeron disminuciones en la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI)  $\geq 10\%$  y  $< 50\%$  en el 3,9% (35/908) de los pacientes tratados con Osimertinib con evaluación basal de la FEVI y al menos un seguimiento. En base a los datos disponibles de los estudios clínicos, no es posible determinar

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GOTTIG  
APDCEFI





una relación causal entre los efectos en los cambios en la contractilidad cardíaca y Osimertinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y en aquellos con condiciones que pueden afectar la FEVI, se debe considerar el monitoreo cardíaco, incluida una evaluación de la FEVI basal y durante el tratamiento. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar el monitoreo cardíaco incluido la evaluación de la FEVI.

#### **Queratitis**

Se notificó queratitis en el 0,7% (n=8) de los 1142 pacientes tratados con Osimertinib en los estudios clínicos. Los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis ya sea aguda o empeoramiento: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos, deben ser derivados de inmediato a un especialista en oftalmología (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### **Edad y peso corporal**

Los pacientes de edad avanzada (>65 años) o con peso corporal bajo (<50 kg) pueden tener mayor riesgo de desarrollar eventos de grado  $\geq 3$ . Se recomienda un monitoreo estrecho en estos pacientes (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### **Lactosa**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **PRECAUCIONES**

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Interacciones farmacocinéticas**

Los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir la exposición a Osimertinib y éste puede aumentar la exposición a los sustratos de la BCRP y de P-gp.

##### **Principios activos que podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de Osimertinib**

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo Fase I de Osimertinib se produce fundamentalmente mediante CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio de FC llevado a cabo en pacientes, la coadministración con 200 mg de itraconazol dos veces al día (un inhibidor potente del CYP3A4) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición de Osimertinib (el AUC aumentó un 24% y la  $C_{m\acute{a}x}$  se redujo un 20%). Por tanto, no es probable que los inhibidores del CYP3A4 afecten a la exposición de Osimertinib. No se han identificado más enzimas catalizadoras.

##### **Principios activos que podrían reducir las concentraciones plasmáticas de Osimertinib**

En un estudio de FC llevado a cabo en pacientes, el AUC en el estado estacionario de Osimertinib se redujo en un 78% al administrarse de forma conjunta con rifampicina (600 mg al día durante 21 días). De forma similar, la exposición al metabolito AZ5104 disminuyó en un 82% para el AUC y en un 78% para la  $C_{m\acute{a}x}$ . Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, rifampicina y carbamazepina) con Osimertinib. Los inductores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo) también pueden disminuir la exposición de Osimertinib y se deben usar con precaución o evitarse cuando sea posible. No hay datos clínicos disponibles para recomendar un ajuste de dosis de Osimertinib. Está contraindicado el uso concomitante de la hierba de San Juan (ver **CONTRAINDICACIONES**).

##### **Efecto de los principios activos reductores del ácido gástrico sobre Osimertinib**

En un estudio de FC, la coadministración de omeprazol no condujo a cambios clínicamente relevantes en las exposiciones a Osimertinib. Los agentes modificadores del pH gástrico se pueden tomar simultáneamente con Osimertinib sin ninguna restricción.

##### **Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas podrían verse alteradas por Osimertinib**

De acuerdo con estudios *in vitro*, Osimertinib es un inhibidor competitivo de los transportadores de la BCRP. En un estudio de FC clínica, la coadministración de Osimertinib con rosuvastatina (sustrato sensible de la BCRP) elevó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de rosuvastatina en un 35% y en un 72%, respectivamente. Los pacientes que toman en forma simultánea medicamentos con eliminación dependiente de la BCRP y con un índice terapéutico estrecho deben ser monitoreados, en cuanto a signos de modificación de la tolerabilidad de la

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

JORGE L. GÖTTIG

APROBADO

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorge L. Göttig  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 14 de 19  
Dó. 00.1.174

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT



medicación concomitante, como una consecuencia del aumento de la exposición mientras reciben Osimertinib (ver **FARMACOCINÉTICA**).

En un estudio de FC clínica, la coadministración de Osimertinib con simvastatina (sustrato sensible del CYP3A4) disminuyó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de simvastatina en un 9% y en un 23%, respectivamente. Estos cambios son pequeños y es improbable que sean clínicamente relevantes. Es improbable que se produzcan interacciones FC clínicas con los sustratos del CYP3A4. No puede excluirse el riesgo de que la exposición a los anticonceptivos hormonales disminuya.

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

#### **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

##### **Anticoncepción en hombres y mujeres**

Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben Osimertinib. Se debe recomendar a los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos eficaces después de la finalización del tratamiento durante al menos 2 meses para las mujeres y 4 meses para los varones. No puede excluirse el riesgo de que la exposición a los anticonceptivos hormonales disminuya.

##### **Embarazo**

No hay datos, o estos son escasos, acerca del uso de Osimertinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (embrioletalidad, crecimiento fetal reducido y fallecimiento neonatal, ver **Datos preclínicos de seguridad**). De acuerdo con su mecanismo de acción y los datos preclínicos, Osimertinib podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Durante el embarazo no se debe usar Osimertinib, a menos que la situación clínica de la mujer lo haga estrictamente necesario.

##### **Lactancia**

Se desconoce si Osimertinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se dispone de información suficiente sobre la excreción de Osimertinib o sus metabolitos en la leche de los animales. No obstante, Osimertinib y sus metabolitos fueron detectados en las crías lactantes y existieron efectos adversos sobre el crecimiento y supervivencia de las mismas (ver **Datos preclínicos de seguridad**). No se puede descartar el riesgo para los lactantes. Se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con Osimertinib.

##### **Fertilidad**

No hay datos sobre el efecto de Osimertinib sobre la fertilidad humana. Los resultados de estudios en animales han indicado que Osimertinib tiene efectos sobre los órganos reproductores masculinos y femeninos y podría perjudicar a la fertilidad (ver **Datos preclínicos de seguridad**).

##### **Datos preclínicos de seguridad**

Los resultados principales observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros incluían cambios atróficos, inflamatorios y/o degenerativos que afectaban al epitelio de la córnea (acompañados, en los exámenes oftalmológicos, por translucideces y opacidades corneales en perros), el tracto gastrointestinal (incluida la boca), la piel y los aparatos reproductores masculino y femenino, con cambios secundarios en el bazo. Estos hallazgos se produjeron a concentraciones plasmáticas inferiores a las observadas en pacientes a la dosis terapéutica de 80 mg. Los hallazgos que aparecieron después de 1 mes de administración fueron en gran medida reversibles dentro del mes posterior a la interrupción de la administración con la excepción de la recuperación parcial de algunos de los cambios corneales.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GÖTTIG  
APODERADO

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT

Farm. Inés Ferrini  
Co. S.A.C.I.F.I.A.  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Página 15 de 19  
Página 101 de 174



Los datos no clínicos indican que Osimertinib y su metabolito (AZ5104) inhiben el canal de h-ERG y el efecto de prolongación del QTc no puede excluirse.

**Carcinogénesis y mutagénesis**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Osimertinib. Éste no causó daño genético en los estudios *in vitro*, ni *in vivo*.

**Toxicidad reproductiva**

Hubo cambios degenerativos presentes en los testículos en ratas y perros expuestos a Osimertinib durante  $\geq 1$  mes y hubo una reducción de la fertilidad masculina en las ratas después de la exposición a Osimertinib durante 3 meses. Estos hallazgos se observaron a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos patológicos en los testículos observados después de 1 mes de tratamiento fueron reversibles en ratas; no obstante, no se puede realizar una afirmación definitiva sobre la reversibilidad de estas lesiones en perros.

De acuerdo con los estudios en animales, el tratamiento con Osimertinib puede alterar la fertilidad femenina. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, se observó un aumento de la incidencia de anestro, degeneración de los cuerpos lúteos en los ovarios y adelgazamiento epitelial en el útero y la vagina en ratas expuestas a Osimertinib durante  $\geq 1$  mes a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos en los ovarios observados después de 1 mes de tratamiento fueron reversibles. En un estudio de fertilidad femenina en ratas, la administración de 20 mg/kg/día de Osimertinib (aproximadamente equivalente a la dosis clínica diaria recomendada de 80 mg) no tuvo efectos en el ciclo estral o en el número de hembras preñadas, pero causó muertes embrionarias tempranas. Estos hallazgos mostraron evidencia de reversibilidad después de 1 mes sin tratamiento.

En un estudio de desarrollo embriofetal modificado en la rata, Osimertinib causó embrioletalidad cuando se administró a ratas gestantes antes de la implantación embrionaria. Estos efectos se observaron a una dosis tolerada por la madre de 20 mg/kg en la que la exposición fue equivalente a la exposición humana a la dosis recomendada de 80 mg al día (basada en el AUC total). La exposición a dosis  $\geq 20$  mg/kg durante la organogénesis causó reducción de los pesos fetales, pero ningún efecto adverso sobre la morfología fetal externa o visceral. Cuando se administró Osimertinib a ratas gestantes a lo largo de la gestación y luego durante el principio de la lactancia, hubo una exposición a Osimertinib y sus metabolitos demostrables en cachorros lactantes, y una reducción de la supervivencia de las crías y retraso del crecimiento de las mismas (a dosis de 20 mg/kg y superiores).

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

**REACCIONES ADVERSAS****Estudios en pacientes con CPCNP con mutación del EGFR positiva**

Los datos de seguridad reflejan la exposición a Osimertinib en 1142 pacientes con CPCNP con mutación positiva del ERFG. Estos recibieron Osimertinib a una dosis de 80 mg al día en dos estudios aleatorizado Fase III (Estudio 4-primera línea, Estudio 3-segunda línea solamente), dos estudios de un único grupo (Estudio de cohorte extendido y Estudio 2, segunda línea o posterior) y un estudio fase I (Estudio 1, primera línea o posterior) (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). La mayoría de las reacciones adversas fueron grado 1 o 2. Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (49%) y erupción (47%). La incidencia de los acontecimientos adversos grados 3 y 4 en ambos estudios fue del 9,7% y el 0,9%, respectivamente. En pacientes tratados con 80 mg de Osimertinib una vez al día, las reducciones de dosis debidas a RAMs se produjeron en el 2,1% de los pacientes. La suspensión por reacciones adversas fue del 4,3 %.

Los pacientes con antecedentes médicos de EPI, EPI inducida por medicamentos, neumonitis por radiación que requirieron tratamiento con esteroides o con cualquier evidencia de EPI clínicamente activa fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes con anomalías clínicamente relevantes en el ritmo y la conducción cardíaca medida por ECG en reposo (p. ej., intervalo QTc  $> 470$  ms) fueron excluidos de estos estudios. Los pacientes fueron evaluados para la FEVI en el screening y después cada 12 semanas.





**Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas han sido asignadas a las categorías de frecuencia de la **Tabla 7** basadas en la incidencia de notificaciones de acontecimientos adversos comparables en un conjunto de datos agrupados de 1142 pacientes con CPCNP con mutación del EGFR positiva que recibieron Osimertinib a una dosis de 80 mg diarios en el Estudio 4, Estudio 3, Estudio de cohorte extendido, Estudio 2 y Estudio 1.

Las RAMs se enumeran de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos (SCO) de MedDRA. Dentro de cada SCO las RAMs se ordenan por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada agrupación de frecuencia, estas reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raros ( $< 1/10000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 7: Reacciones adversas al medicamento comunicadas en el Estudio 4, Estudio 2, Estudio de cohorte de extensión, Estudio 3 y Estudio 1<sup>a</sup>**

Sistema de Clasificación de órganos	Termino MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia global (CTCAE todos los grados) <sup>b</sup>	Frecuencia CTCAE <sup>c</sup> Grado 3-4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>c</sup>	Frecuentes (3,9%) <sup>d</sup>	1,5%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes (49%)	1,2%
	Estomatitis	Muy frecuentes (20%)	0,2%
Trastornos oculares	Queratitis <sup>e</sup>	Poco frecuentes (0,7%)	0,1%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción <sup>f</sup>	Muy frecuentes (47%)	0,9%
	Piel seca <sup>g</sup>	Muy frecuentes (33%)	0,1%
	Paroniquia <sup>h</sup>	Muy frecuentes (31%)	0,3%
	Prurito <sup>i</sup>	Muy frecuentes (17%)	0,1%
	Síndrome de Stevens- Johnson <sup>j</sup>	Rara (0,02%)	
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QTc <sup>k</sup>	Poco frecuentes (0,9%)	
Hallazgos basados en los resultados de los test presentados como cambios en el grado de los CTCAE	Disminución del recuento de plaquetas <sup>l</sup>	Muy frecuentes (54%)	1,6%
	Disminución de los leucocitos <sup>l</sup>	Muy frecuentes (68%)	1,5%
	Disminución de los linfocitos <sup>l</sup>	Muy frecuentes (67%)	7,2%
	Disminución de los neutrófilos <sup>l</sup>	Muy frecuentes (35%)	4,1%

<sup>a</sup> Los datos son acumulados a partir del Estudio 4, Estudio 3, Estudio de cohorte extendido, Estudio 2 y Estudio 1; solo se resumen los acontecimientos en pacientes que recibieron al menos una dosis de Osimertinib como tratamiento aleatorizado.

<sup>b</sup> Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del *National Cancer Institute*, versión 4.0

<sup>c</sup> Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

<sup>d</sup> Se notificaron 5 eventos de grado 5 de los CTCAE (mortales).

<sup>e</sup> Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio.

<sup>f</sup> Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados para los eventos adversos de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, eritema prurítico, eritema vesicular, eritema folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión de la piel.

<sup>g</sup> Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema, xeroderma.

<sup>h</sup> Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación de las uñas, alteración de las uñas, toxicidad ungueal, distrofia de las uñas, infección de las uñas, estrías en las uñas, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

<sup>i</sup> Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito parpebral.

<sup>j</sup> Se ha notificado un acontecimiento en un estudio poscomercialización y la frecuencia derivó de los Estudios 3 y 4 del estudio



poscomercialización (N=4720).

<sup>k</sup> Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación QTcF >500 mseg.

<sup>l</sup> Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los acontecimientos adversos notificados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase II (Estudio de cohorte extendido y Estudio 2) de un único grupo fueron generalmente consistentes con los observados en el grupo de Osimertinib del Estudio 3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los acontecimientos adversos están alineados en tipo, gravedad y frecuencia.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)**

En los estudios clínicos, la incidencia de EPI fue del 10,4% en los pacientes japoneses, el 1,8% en los de etnia asiática no japoneses y el 2,8% en los no asiáticos. La mediana de tiempo hasta la aparición de EPI o reacciones adversas de tipo EPI fue de 85 días (ver **ADVERTENCIAS**).

#### **Prolongación del intervalo QTc**

De los 1142 pacientes de los estudios clínicos, tratados con Osimertinib 80 mg, se encontró que el 0,9% (n=10) presentaba un QTc >500 ms, y el 3,6% (n=41) tenían un aumento del QTc basal >60 ms. Un análisis de farmacocinética/farmacodinámico con Osimertinib predijo un aumento de la prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración. No se notificaron episodios de arritmia relacionadas con el QTc en ninguno de dichos estudios clínicos (ver **ADVERTENCIAS** y **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

#### **Efectos gastrointestinales**

En los estudios clínicos, se notificó diarrea en el 49% de los pacientes, de los cuales, el 39% fueron grado 1, 8,0% grado 2 y 1,2% grado 3; no se notificaron eventos grado 4 o 5. Se requirió reducción de dosis en el 0,2% de los pacientes e interrupción de la dosis en el 1,4%. Un acontecimiento (0,1%) condujo a la suspensión. En los Estudios 3 y 4 la mediana del tiempo hasta la aparición de eventos grado 2 fue de 19 y 22 días respectivamente, y la mediana de la duración fue de 19 y 6 días, respectivamente.

#### **Eventos hematológicos**

Se han observado reducciones tempranas en la mediana de los recuentos de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en pacientes en tratamiento con Osimertinib. Estas se estabilizaron con el tiempo y después permanecieron por encima del límite inferior de normalidad. Se notificaron eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

#### **Pacientes de edad avanzada**

En los Estudios 3 y 4 (n=1142), el 43% tenía ≥65 años, y el 13% ≥75 años. En comparación con los sujetos más jóvenes, más sujetos ≥65 años presentaron reacciones adversas que condujeron a modificaciones (interrupciones o reducciones) de la dosis del medicamento del estudio (13,4% frente al 7,6%). Los tipos de eventos adversos notificados fueron similares con independencia de la edad. Los pacientes de edad avanzada experimentaron más reacciones adversas grado ≥3 que los más jóvenes (13,4% frente al 9,3%). No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes. En el análisis de los estudios Fase II se observó un patrón consistente en los resultados de seguridad y eficacia.

#### **Peso corporal bajo**

En los pacientes con peso corporal bajo (<50 kg) que recibían tratamiento con Osimertinib 80 mg se notificaron frecuencias mayores de eventos adversos de grado ≥3 (52% frente al 35%) y de prolongación QTc (14% frente al 4%) que en los pacientes con mayor peso corporal (≥50Kg).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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



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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

#### **PRESENTACIÓN**

**OSITERIB®/ OSIMERTINIB 80 mg:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°: 58.853**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GÖTTIG  
ABOCADO

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorge L. Göttig  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 19 de 19





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-10738571 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:48:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:47:30 -03:00



**OSIMERTINIB TUTEUR®**  
**OSIMERTINIB 80 mg**  
Comprimidos recubiertos

**RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLISTER OSIMERTINIB TUTEUR®**

**TUTEUR**  
**OSIMERTINIB 80 mg**

Lote:  
Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GÖTTIG  
AFONZOS

Farina Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-10738571 ROT PRIM BLISTER

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:48:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:48:08 -03:00



**OSITERIB®**  
**OSIMERTINIB 80 mg**  
**Comprimidos recubiertos**



**RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE**

**OSITERIB®**  
**OSIMERTINIB 80 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de **OSITERIB 80 mg** contiene: Osimertinib 80 mg. Excipientes: c.s.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**  
**CERTIFICADO N°: 58.853**

Lote:

Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE LIGOTTIG  
APÓTECA

Farm. Jorgetina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-10738571 ROT SEC ESTUCHE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:47:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:47:44 -03:00



**OSITERIB®**  
**OSIMERTINIB 80 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Lea esta guía de **OSITERIB®** detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es OSITERIB® y para qué se utiliza?**

**OSITERIB®** contiene el principio activo Osimertinib, que pertenece a los inhibidores de la proteína quinasa, una clase de medicamentos para el tratamiento del cáncer.

**OSITERIB®** se utiliza para tratar a adultos con un tipo de Cáncer de Pulmón que se denomina Cáncer de Pulmón a células no pequeñas. Es probable que su cáncer responda al tratamiento con Osimertinib si tiene ciertos cambios (mutaciones) en un gen llamado EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) y se ha extendido al otro pulmón o a otros órganos. El médico le puede indicar Osimertinib:

- Como el primer medicamento que recibe para su cáncer
- o
- Si recibió tratamiento para su cáncer con otros medicamentos inhibidores de la proteína quinasa y el cáncer progresó.

**¿Cómo funciona OSITERIB®?**

**OSITERIB®** actúa bloqueando el EGFR con la mutación T790M y de esa manera puede reducir el tamaño, enlentecer o detener el crecimiento del Cáncer de Pulmón.

- Si **OSITERIB®** es el primer medicamento inhibidor de la proteína quinasa que está tomando, esto significa que su cáncer contiene defectos en el gen EGFR llamado "deleciones del exón 19" o "mutaciones de sustitución del exón 21".
- Si su cáncer ha progresado mientras usted estaba siendo tratado con otro medicamento inhibidor de la proteína quinasa, esto significa que su cáncer contiene un gen defectuoso llamado "T790M". Debido a este defecto, es posible que otros medicamentos inhibidores de la proteína quinasa ya no funcionen.

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

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar OSITERIB®?**

**No tome OSITERIB®**

- Si es alérgico (hipersensible) a Osimertinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver **Ítem 7**)
- Si está tomando hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

TUTEUR S.A.C.I.F.A.  
JORGE L. GOTTIG  
APOBENTIA

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT  
Página 1 de 6

Ferrini  
Co-Dirección  
TUTEUR S.A.C.I.F.A.



En caso de duda, consulte a su médico antes de tomar Osimertinib.

**Advertencias y Precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **OSITERIB®** si:

- Ha padecido inflamación de sus pulmones (una afección llamada enfermedad pulmonar intersticial).
- Ha tenido alguna vez problemas cardíacos. En ese caso es posible que su médico quiera hacerle un seguimiento más estrecho.
- Ha tenido problemas oculares.

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

**Informe inmediatamente a su médico mientras toma este medicamento si:**

- Tiene dificultad repentina para respirar acompañada o no de tos o fiebre. (ver ítem 4).
- Tiene una reacción cutánea extensa con descamación grave de la piel.

**Niños y adolescentes**

**OSITERIB®** no se ha estudiado en niños o adolescentes. No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años.

**Toma de OSITERIB® con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y a base de hierbas. **OSITERIB®** puede afectar la forma de actuar de otros medicamentos, y otros medicamentos pueden tener efecto sobre **OSITERIB®**.

**Informe a su médico si está recibiendo alguno de los siguientes medicamentos que pueden reducir la eficacia de OSITERIB®:**

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

**OSITERIB® puede afectar la eficacia de los siguientes medicamentos y/o aumentar sus efectos adversos:**

- Rosuvastatina (utilizada para reducir el colesterol)
- Anticonceptivos hormonales orales (utilizados para prevenir el embarazo)
- Bosentan (utilizado para el tratamiento de la presión arterial pulmonar alta)
- Efavirenz y etravirina (utilizados para el tratamiento de las infecciones por VIH/SIDA)
- Modafinilo (utilizado para los trastornos del sueño)
- Dabigatrán (utilizado para prevenir la formación de coágulos en la sangre)
- Digoxina (utilizado para arritmias u otros problemas cardíacos).
- Aliskireno (utilizado para la tensión arterial alta).

**Si está tomando cualquiera de los medicamentos anteriores, informe a su médico antes de tomar OSITERIB®.** Su médico le comentará las opciones de tratamiento adecuadas.

**Embarazo (información para las mujeres)**

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si queda embarazada durante el tratamiento, consulte inmediatamente con su médico. Su médico decidirá con usted, si debe seguir tomando **OSITERIB®**.
- No debe quedar embarazada mientras toma este medicamento. Si puede quedar embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces (ver **Anticoncepción**).

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. BOTTIG  
APODTECA

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT  
Página 2 de 6

Farm. Jorgelina Ferrini  
Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Página 108 de 174



- Consulte a su médico si tiene intención de quedar embarazada después de tomar la última dosis de este medicamento ya que puede permanecer en su organismo durante un tiempo (ver **Anticoncepción**).

**Embarazo (información para los hombres)**

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

**Anticoncepción (información para las mujeres y los hombres)**

Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

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

Tras la finalización del tratamiento con **OSITERIB®**:

- Mujeres: continúe utilizando métodos anticonceptivos durante 2 meses más.
- Hombres: continúe utilizando métodos anticonceptivos durante 4 meses más.

**Lactancia**

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

**Conducción y uso de máquinas**

**OSITERIB®** no afecta o no afecta de forma significativa la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**OSITERIB® contiene lactosa**

Este medicamento contiene un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

**3. ¿Cómo tomar OSITERIB®?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente.

**OSITERIB®** se toma por vía oral. Trague el comprimido entero con agua. No machaque, divida ni mastique el comprimido.

Tome **OSITERIB®** cada día a la misma hora. Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

**¿Qué cantidad debe tomar?**

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

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GÖTTIG  
APODERADO

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT  
Página 3 de 6

Farm. Jorgelina Ferrini  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**Si toma más OSITERIB® del que debe**

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

**Si olvidó tomar OSITERIB®**

Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Si faltan menos de 12 horas para su próxima dosis, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

**Si interrumpe el tratamiento con OSITERIB®**

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

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

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de OSITERIB®?**

Al igual que todos los medicamentos, **OSITERIB®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

**Efectos adversos graves**

Informe inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Dificultad repentina para respirar asociada o no a tos o fiebre, esto puede ser un signo de inflamación de los pulmones (una afección llamada enfermedad pulmonar intersticial). La mayoría de los casos se pueden tratar, pero algunos han sido mortales. Su médico podría suspender el tratamiento de **OSITERIB®** si experimenta este efecto adverso. Se trata de un efecto adverso frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Si nota los ojos llorosos, sensibilidad a la luz, dolor o enrojecimiento de los ojos o cambios en la visión ya que podrían ser síntomas de una inflamación de los ojos llamada queratitis. Este efecto es poco frecuente: puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas.
- Síndrome de Stevens-Johnson, que puede aparecer como una erupción rojiza que se extiende por todo el cuerpo, a menudo con ampollas, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, y puede ir precedido de fiebre y síntomas similares a la gripe (ver ítem 2).

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los efectos adversos graves anteriores.

**Otros efectos adversos**

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

- **Diarrea:** puede aparecer de forma intermitente durante el tratamiento. Informe a su médico si la diarrea no desaparece o si se agrava.
- **Problemas de la piel y de las uñas:** entre cuyos signos se encuentran picazón, piel seca, erupción cutánea y enrojecimiento alrededor de las uñas de las manos. Esto es más probable en zonas expuestas al sol. La aplicación regular de cremas hidratantes sobre su piel y uñas puede ayudar a mejorar esto. Informe a su médico si sus problemas de piel o uñas empeoran.
- **Estomatitis:** inflamación y llagas en la mucosa de la boca.
- **Disminución anormal en el número de glóbulos blancos de la sangre** (leucocitos, linfocitos o neutrófilos).
- **Reducción del número de plaquetas en la sangre.**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.



**5. Sobredosificación con OSITERIB®**

Se cuenta con escasa experiencia en relación con las sobredosis accidentales en humanos. Todos los casos fueron incidentes aislados de pacientes que tomaron una dosis diaria adicional de Osimertinib por error, sin consecuencias clínicas derivadas. No hay tratamiento específico en caso de sobredosis de Osimertinib. En el caso de una posible sobredosis, se debe interrumpir la administración de Osimertinib, e iniciar un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

**6. Conservación de OSITERIB®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Consérvelo en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase.

**7. Información adicional de OSITERIB®****Composición de OSITERIB®**

- El principio activo es Osimertinib. Cada comprimido recubierto contiene 80 mg de Osimertinib.
- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y opadry II beige (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo).

**Presentación de OSITERIB®**

**OSITERIB®/OSIMERTINIB 80 mg:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofvga@tuteur.com.ar](mailto:infofvga@tuteur.com.ar) o**

**llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>**

**o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*


TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: [www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GOTTIG  
APOD.º

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
CO.º  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Página 5 de 6  
IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT







**OSITERIB®/OSIMERTINIB 80 mg – Comprimidos recubiertos**



**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°: 58.853**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.**

**DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.**

**ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
JORGE L. GÖTTIG  
APODERADO

IF-2020-11153541-APN-DGA#ANMAT  
Farm. Jorgelina Ferrer  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Página 6 de 6  
Página 113 de 174





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-10738571 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:47:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.03.27 09:47:54 -03:00