



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-121549633-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-121549633-APN-DGA#ANMAT, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA ARGENTINA S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial EXKIVITY, ingrediente farmacéutico activo (IFA) MOBOCERTINIB, a los fines de su elaboración en Estados Unidos, indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado (NSCLC) con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino.

Que el artículo 1º de la Ley Nº 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que en su artículo 2º dispone que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos, el artículo 9 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor”.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que teniendo en cuenta los informes incluidos en el expediente, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) emitió su informe favorable en orden 88 (IF-2023-04822498-APN-DERM#ANMAT), en el que hace saber que, luego del análisis de los antecedentes de presentados por el laboratorio, se puede concluir que el producto presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que se sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal EXKIVITY “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley N° 16.463, la Disposición ANMAT N° 4622/12, y las características especiales del IFA MOBOCERTINIB, corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT N° 4622/12, al producto EXKIVITY.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgo (PGR), que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo del INAME en orden 77 (IF-2022- 118916171-APN-INAME#ANMAT).

Que en cuanto al Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) agregado en orden 19 (IF-2022-72872698-APN-DERM#ANMAT), fue considerado por la DERM en su informe de orden 88.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, han tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial EXKIVITY, ingrediente farmacéutico activo (IFA) MOBOCERTINIB, la que será importada a la República Argentina por la firma Takeda Argentina S.A.

ARTICULO 2º: Acéptanse los textos de los Proyectos de rótulos según constan en los documentos IF-2023-07747887-APN-DERM#ANMAT, IF-2023-07747741-APN-DERM#ANMAT, e IF-2023-07747355-APN-DERM#ANMAT; proyecto de prospecto según consta en el documento IF-2023-07748045-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según consta en los documento IF-2023-07748190-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º: Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los Datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal autorizados en la presente disposición.

ARTICULO 4º: En los rótulos, prospecto e información para el paciente autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6º: Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7º: En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del artículo 8º de la Ley N° 16.463.

ARTICULO 8º: Establécese que la firma TAKEDA ARGENTINA S.A., deberá cumplir con el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente. Los resultados deberán presentarse ante la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ARTICULO 9º: Incorpórase el producto EXKIVITY de la firma TAKEDA ARGENTINA S.A., al Sistema

Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 10º: Establécese que, en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 11º: Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TAKEDA ARGENTINA S.A

Legajo N°: 7368.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EXKIVITY.

Nombre/s genérico/s: MOBOCERTINIB.

Concentración/es: Mobocertinib 40 mg (Equivalente a Succinato de Mobocertinib 48,06 mg).

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULAS.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

40 mg Mobocertinib (Equivalente a Succinato de Mobocertinib 48,06 mg)

Excipientes: El IFA Mobocertinib se envasa directamente sin excipientes, en cápsulas de gelatina dura blancas, de tamaño 2. Con impresión en tinta negra con la siguiente leyenda: MB788 y 40 mg.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco: frasco de polietileno de alta densidad de 120 cc, blanco, opaco de boca ancha, redonda, y un cierre de 38 mm de seguridad para niños de polipropileno blanco, opaco, de tres partes que consiste de una tapa exterior, una tapa interior y un sellado de tapa laminada de inducción. Blíster: blíster de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloruro de polivinilo (PVC)/foil de aluminio.

Presentación: Frasco: 90 y 120 cápsulas; Blíster: 112 cápsulas (8 blísteres que contienen 14 cápsulas c/u); Contenido por unidad de venta: Frasco: 90 y 120 cápsulas; Blíster: 112 cápsulas.

Contenido por unidad de venta: Frasco: 90 y 120 cápsulas; Blíster: 112 cápsulas (8 blísteres que contienen 14 cápsulas c/u); Contenido por unidad de venta: Frasco: 90 y 120 cápsulas; Blíster: 112 cápsulas.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Frascos: conservar entre 20 °C y 25 °C; variaciones permitidas de 15 °C a 30 °C. Blíster: no conservar a más de 30 °C. No congelar.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01EB10.

Indicación/es autorizada/s: indicado para el tratamiento de: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado (NSCLC) con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Nombre o razón social del establecimiento elaborador: Xcelience LLC (que opera bajo el nombre de Lonza)

Domicilio del establecimiento elaborador: 5415 West Laurel Street Tampa FL Estados Unidos de America

b) Nombre o razón social del establecimiento de acondicionamiento primario y secundario: **Frasco:** AndersonBrecon Inc. (PCI Rockford, IL)

Domicilio del establecimiento acondicionador: 4545 Assembly Drive Rockford, Illinois 61109 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Nombre o razón social del establecimiento de acondicionamiento primario y secundario: **Frasco y Blister:** Takeda Ireland Limited.

Domicilio del establecimiento acondicionador: Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, A98 CD36 IRLANDA.

c) Control de calidad:

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: Takeda Argentina S.A.

Domicilio del establecimiento de control de calidad:

Ruta Nacional N° 40 S/N° esq. calle 8, Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

País de Origen (donde se elabora): Estados Unidos.

País de Procedencia (desde donde importa): Alemania.

País de Anexo I (donde se consume): Estados Unidos.

CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES –

EX-2021-121549633-APN-DGA#ANMAT

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.03.06 12:34:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.06 12:34:30 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

EXKIVITY® MOBOCERTINIB 40 mg Cápsulas

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para Usted

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a Usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del Prospecto

1. ¿Qué es EXKIVITY®?
2. ¿Qué necesita saber antes de tomar EXKIVITY®?
3. ¿Cómo debo tomar EXKIVITY®?
4. ¿Qué debo evitar mientras tomo EXKIVITY®?
5. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre EXKIVITY®?
6. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EXKIVITY®?
7. ¿Cómo debo almacenar EXKIVITY®?
8. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es EXKIVITY®?

EXKIVITY® es un medicamento recetado usado para tratar a adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC):

- que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico) y no se puede extirpar mediante cirugía, y
- que tiene un gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) anormal, y
- cuya enfermedad ha empeorado durante o después de la quimioterapia con platino.

Su médico realizará una prueba para asegurarse de que EXKIVITY® sea adecuado para usted. No se sabe si EXKIVITY® es seguro y eficaz en niños.

2. ¿Qué necesita saber antes de tomar EXKIVITY®?

Antes de tomar EXKIVITY®, informe a su médico de todas sus afecciones médicas, que incluyen si usted:

- tiene problemas cardíacos, que incluyen una afección llamada síndrome de QTc prolongado.
- tiene problemas con sus electrolitos, como sodio, potasio, calcio o magnesio.
- tiene problemas pulmonares o respiratorios distintos del cáncer de pulmón.
- está embarazada o planea quedar embarazada, EXKIVITY® puede dañar al feto.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico debe realizarle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con EXKIVITY®.
- Debe usar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento y durante **1 mes** después de su última dosis de EXKIVITY®.
- Las píldoras anticonceptivas (anticonceptivos orales) y otras formas hormonales de control de la natalidad pueden no funcionar tan bien durante tratamiento con EXKIVITY®.



- Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos que podrían ser adecuados para usted durante este tiempo.
- Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante tratamiento con EXKIVITY®.

Hombres que tienen parejas femeninas que pueden quedar embarazadas:

- Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante **1 semana** después de su última dosis de EXKIVITY®.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si EXKIVITY® pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante **1 semana** después de su última dosis de EXKIVITY®.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, lo que incluye los medicamentos recetados y medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Informe a su médico si toma medicamentos para problemas cardíacos.

EXKIVITY® y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y causar efectos secundarios serios.

3. ¿Cómo debo tomar EXKIVITY®?

Dosis Habitual

La dosis recomendada de EXKIVITY® es de 160 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

- Tome EXKIVITY exactamente como le indique su profesional de la salud.
- Tome la dosis recetada de EXKIVITY® 1 vez al día (la dosis recomendada es 160 mg, que corresponde a 4 cápsulas, cada una conteniendo 40 mg de Mobocertinib).
- Tome EXKIVITY® con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de EXKIVITY® enteras. No abra, mastique ni disuelva el contenido de las cápsulas.
- **No cambie** su dosis ni deje de tomar EXKIVITY® a menos que su médico se lo indique.
- Su médico puede cambiar su dosis, suspender temporalmente o interrumpir permanentemente el tratamiento con EXKIVITY® si desarrolla ciertos efectos secundarios.
- Si olvida una dosis de EXKIVITY® y han pasado más de 6 horas, omita la dosis y tome la siguiente dosis a su hora programada regularmente al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
- Si vomita una dosis de EXKIVITY®, no tome una dosis adicional. Tome su próxima dosis a la hora programada regularmente el día siguiente.

4. ¿Qué debo evitar mientras tomo EXKIVITY®?

- Evite comer pomelo o beber jugo de pomelo durante el tratamiento con EXKIVITY®. El pomelo puede aumentar la cantidad de EXKIVITY® en su sangre.

Si toma más EXKIVITY® del que debe:

Si cree que ha tomado más EXKIVITY® de lo indicado, comuníquese de inmediato con su médico.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.



5. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre EXKIVITY®?

EXKIVITY puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

- **Cambios en la actividad eléctrica de su corazón que se denominan prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes. La prolongación de QTc puede causar latidos cardíacos irregulares que pueden poner en peligro la vida y provocar la muerte.** Su profesional de la salud verificará la actividad eléctrica de su corazón con una prueba llamada electrocardiograma (ECG) y realizará análisis de sangre para controlar sus electrolitos antes de comenzar y durante el tratamiento con EXKIVITY. Dígale a su médico de inmediato si se siente mareado, aturdido, si se desmaya o tiene latidos cardíacos irregulares.

6. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EXKIVITY®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos no son todos los efectos secundarios posibles que puede sentir al tomar EXKIVITY®. Si experimenta efectos secundarios que no se mencionan aquí, comuníquese con su médico.

Si tiene un síntoma o efecto secundario molesto que no aparece en esta lista o que se vuelve lo suficientemente grave como para interferir en sus actividades diarias, hable con su médico.

EXKIVITY® puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

- **Problemas pulmonares.** EXKIVITY® puede causar graves problemas pulmonares que pueden provocar la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe a su médico de inmediato si presenta algún síntoma nuevo o que empeora, que incluyen dificultad para respirar o falta de aire, tos, dolor de pecho o fiebre.
- **Problemas cardíacos, que incluyen la insuficiencia cardíaca.** EXKIVITY® puede causar problemas cardíacos que pueden provocar la muerte. Su médico debe controlar su función cardíaca antes de comenzar y durante el tratamiento con EXKIVITY®. Informe a su médico de inmediato si tiene algún signo o síntoma de un problema cardíaco, que incluye si el corazón late con fuerza o se acelera, falta de aire, dolor de pecho, hinchazón de los tobillos y pies, o sensación de desmayo.
- **Diarrea.** La diarrea es común durante el tratamiento con EXKIVITY® y, en ocasiones, puede ser grave. La diarrea puede hacer que pierda demasiado líquido corporal (deshidratación) y provocar problemas renales. Es posible que su médico le indique que comience a beber más líquidos y electrolitos para reemplazar las sales corporales o que comience a tomar medicamentos antidiarreicos. Informe a su médico de inmediato si tiene heces blandas o tiene heces con más frecuencia de lo normal para usted.

Los efectos secundarios más frecuentes de EXKIVITY® incluyen:

- Diarrea
- Erupción cutánea
- Náuseas
- Úlceras de boca
- Vómitos
- Disminución del apetito
- Infección de la piel alrededor de las uñas
- Cansancio
- Piel seca
- Dolor muscular o óseo

EXKIVITY® puede afectar la fertilidad en mujeres y hombres, lo que puede afectar su capacidad para tener hijos. Informe a su médico si esto le preocupa.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de EXKIVITY®.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Comunicación de Efectos Adversos

Información para el Paciente_EXKIVITY®_V1.0_FDA USPI Inicial_Revisión: 10/2021

3



Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos o consultar directamente a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

7. ¿Cómo debo almacenar EXKIVITY®?

Frascos: conservar entre 20 °C y 25 °C; variaciones permitidas de 15 °C a 30 °C.
Blíster: no conservar a más de 30 °C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

8. Contenido del envase e información adicional

Composición

Cada cápsula de EXKIVITY® contiene: 40 mg de Mobocertinib (equivalente a 48,06 mg de succinato de Mobocertinib)

Presentación

Frasco: 90 y 120 cápsulas
Blíster: 112 cápsulas

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°

Elaborado por: Xcelience LLC (que opera bajo el nombre de Lonza) 5415 West Laurel Street Tampa, FL 33607, Estados Unidos de América.

Acondicionamiento primario y etiquetado – Frasco:

- AndersonBrecon Inc. 4545 Assembly Drive Rockford, Illinois 61109, Estados Unidos de América (PCI Rockford, IL).
- Takeda Ireland Limited Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, A98 CD36, Irlanda.

Acondicionamiento primario y secundario – Blíster:

- Takeda Ireland Limited Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, A98 CD36, Irlanda.

Procedencia: Gottlieb-Daimler-Str. 1 33428 Harsewinkel, Alemania.

Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

DT: Farm. Sonia Sutter

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de última revisión:



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912

Revisión para el Paciente_EXKIVITY®_V1.0_FDA USPI Inicial_Revisión: 10/2021

4





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. EXKIVITY EX-2021-121549633- -APN-
DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.20 13:07:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.20 13:07:38 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

EXKIVITY® MOBOCERTINIB 40 mg Cápsulas

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

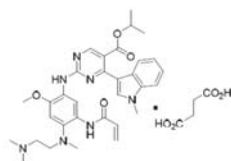
FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula de EXKIVITY® contiene: 40 mg de Mobocertinib (equivalente a 48,06 mg de succinato de Mobocertinib)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de tirosina quinasa (**Código ATC L01EB10**)

Mobocertinib es un inhibidor de la tirosina quinasa. El nombre químico del succinato de mobocertinib es propan-2-ilo 2-[5 (acrililamino)-4-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metoxianilino]-4-(1-metil-1H-indol-3-il) pirimidina-5-carboxilato succinato. La fórmula molecular es $C_{32}H_{39}N_7O_4 + C_4H_6O_4$ (sal de succinato) que corresponde a un peso molecular de 703,8 g/mol. Mobocertinib no tiene centros quirales. La estructura química del succinato de mobocertinib se muestra a continuación:



El succinato de mobocertinib tiene una solubilidad de 152 mg/mL en pH 1,0 y > 17,6 mg/mL en soluciones de pH 6,8 a 37 °C.

La cápsula de EXKIVITY® para administración oral contiene 40 mg de mobocertinib equivalente a 48,06 mg succinato de mobocertinib, sin excipientes.

INDICACIONES

EXKIVITY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado (NSCLC) con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Mobocertinib es un inhibidor de tirosina quinasa que se une irreversiblemente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) e inhibe selectivamente las mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR de manera más potente que al EGFR wild type (WT) o de tipo salvaje.



Se han identificado dos metabolitos farmacológicamente activos (AP32960 y AP32914) con perfiles inhibitorios similares al de mobocertinib en el plasma después de la administración oral de mobocertinib. *In vitro*, mobocertinib también inhibió la actividad de otros miembros de la familia EGFR (HER2 y HER4) y una quinasa adicional (BLK) a concentraciones clínicamente relevantes (valores de $IC_{50} < 2$ nM).

En modelos de cultivos celulares, mobocertinib inhibió la proliferación de células impulsada por diferentes variantes de mutación de inserción del exón 20 de EGFR a concentraciones de 1,5 a 10 veces más bajas que la inhibición de EGFR-WT.

En modelos animales con xenoinjertos, Mobocertinib mostró actividad antitumoral contra las inserciones NPH o ASV del exón 20 de EGFR.

Farmacodinamia

Las relaciones exposición-respuesta a mobocertinib y la evolución con el tiempo de la respuesta farmacodinámica son desconocidos.

Electrofisiología cardíaca

El mayor aumento medio de QTc fue de 23,0 mseg (UCI: 25,5 mseg) tras la administración de 160 mg de EXKIVITY® una vez al día. El aumento del intervalo QTc fue concentración-dependiente.

El mayor aumento medio en el intervalo PR fue de 12,4 mseg (UCI: 15,0 mseg). Se produjo una prolongación del intervalo PR > 220 mseg en el 5% de los pacientes que tomaron 160 mg de EXKIVITY® una vez al día.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Después de la administración de dosis únicas y múltiples, la $C_{máx}$ molar y AUC_{0-24h} combinadas de mobocertinib y sus metabolitos activos, AP32960 y AP32914, fueron proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 5 a 180 mg una vez al día (0,03 a 1,1 veces la posología recomendada aprobada). No se observó acumulación clínicamente significativa después de la administración de 160 mg de EXKIVITY® una vez al día basado en la proporción de AUC de mobocertinib.

Absorción

La mediana del tiempo (mín-máx) a la concentración máxima ($T_{máx}$) de mobocertinib es de 4 horas (1-8 horas). La biodisponibilidad absoluta promedio (% CV) es del 37% (50%).

Efecto de la comida

No se observaron diferencias clínicamente significativas en el AUC molar combinada y la $C_{máx}$ de mobocertinib, AP32960 y AP32914 tras la administración de una comida rica en grasas (aproximadamente 900 a 1000 calorías, con 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos y de 500 a 600 calorías de grasas) o una comida baja en grasas (aproximadamente 336 calorías, con 37 calorías de proteínas, 253 calorías de carbohidratos y 46 calorías de grasa) en comparación con la administración después de un ayuno nocturno.

Distribución

Mobocertinib se unió a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* de manera independiente de la concentración desde 0,5 a 5,0 μ M. La fracción unida media (desviación estándar) fue del 99,3% (0,11%) para mobocertinib, 99,5% (0,16%) para AP32960 y 98,6% (0,36%) para AP32914 *in vitro*.

La relación sangre-plasma fue 0,76 para mobocertinib, 1,2 para AP32960 y 0,71 para AP32914.

El volumen de distribución aparente medio (% CV) (V_{ss}/F) de mobocertinib fue de 3.509 L (38%) en el estado estacionario.



Eliminación

La vida media de eliminación plasmática (% CV) de mobocertinib fue de 18 horas (21%) en el estado estacionario. La depuración oral aparente media (CL/F) (% CV) de mobocertinib fue de 138 L/h (47%) en el estado estacionario.

La vida media de eliminación plasmática (% CV) de AP32960 fue de 24 horas (20%) en el estado estacionario. La depuración oral aparente media (CL/F) (% CV) de AP32960 fue 149 L/h (36%) en el estado estacionario.

La vida media de eliminación plasmática (% CV) de AP32914 fue de 18 horas (21%) en el estado estacionario. La depuración oral aparente promedio (CL/F) (% CV) de AP32914 fue de 159 L/h (52%) en estado estacionario.

Metabolismo

Mobocertinib es metabolizado principalmente por CYP3A. Los dos metabolitos activos, AP32960 y AP32914, son equipotentes a mobocertinib y representan el 36% y el 4% del AUC molar combinada, respectivamente.

Excreción

Tras la administración de una dosis oral única de 160 mg de mobocertinib radiomarcado, aproximadamente el 76% de la dosis se recuperó en las heces (aproximadamente el 6% como mobocertinib inalterado) y aproximadamente el 4% se recuperó en la orina (aproximadamente el 1% como mobocertinib inalterado). El porcentaje de la dosis administrada recuperada en heces y orina para AP32960 fue aproximadamente 12% y 1%, respectivamente. El metabolito AP32914 estuvo por debajo del límite de detección en orina y heces.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de mobocertinib en relación a edad (18 a 86 años), raza (blanco, negro, asiático), sexo, peso corporal (37,3 a 132 kg), insuficiencia renal leve a moderada (TFGe 30 a 89 ml/min/1,73 m² por MDRD) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina total > 1 a 1,5 veces LSN y cualquier AST) a moderada (bilirrubina total ≥ 1,5 a 3 veces LSN y cualquier AST). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) e insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier AST) sobre la farmacocinética de mobocertinib.

Estudios de interacción de fármacos

Estudios clínicos y en Modelos establecidos

Efecto de los inhibidores de CYP3A sobre Mobocertinib: Se pronostica que la coadministración de EXKIVITY® con múltiples dosis de itraconazol o ketoconazol (inhibidores potentes de CYP3A) aumente el AUC molar combinada en el estado estacionario de mobocertinib y sus metabolitos activos en un 374 a 419%.

Se pronostica que la coadministración de EXKIVITY® con múltiples dosis de un inhibidor moderado de CYP3A aumente el AUC molar combinada en estado estacionario de mobocertinib y sus metabolitos activos en aproximadamente un 100-200%.

Efecto de los inductores de CYP3A sobre Mobocertinib: Se pronostica que la coadministración de EXKIVITY® con múltiples dosis de rifampicina (un inductor potente de CYP3A) disminuya el AUC molar combinada en estado estacionario de mobocertinib y sus metabolitos activos en un 92%.



Se pronostica que la coadministración de EXKIVITY® con múltiples dosis efavirenz (un inductor moderado de CYP3A) disminuya el AUC molar combinada en estado estacionario de mobocertinib y sus metabolitos activos en un 58%.

Efecto de Mobocertinib sobre los sustratos de CYP3A: La coadministración de 160 mg de EXKIVITY® una vez al día con midazolam oral o intravenoso (un sustrato de CYP3A) disminuyó el AUC del midazolam en un 32% y 16%, respectivamente.

Efecto de Mobocertinib sobre sustratos de P-gp: No se pronostican diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de digoxina o dabigatrán etexilato (sustratos de P-gp) cuando se coadministran con múltiples dosis de EXKIVITY®.

Efecto de mobocertinib sobre los sustratos de BCRP: El significado clínico de los cambios en la farmacocinética de sulfasalazina (un sustrato de BCRP) cuando se coadministra con múltiples dosis de EXKIVITY® es desconocido.

Estudios in vitro

Enzimas CYP: Mobocertinib, AP32960 y AP32914 no inhiben CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, o 2D6 a las concentraciones clínicamente relevantes.

Sistemas transportadores: Mobocertinib es un inhibidor de P-gp y BCRP. A concentraciones clínicamente relevantes, mobocertinib no inhibe BSEP, MATE1, MATE2-K, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 u OCT2.

Mobocertinib es un sustrato de P-gp. Mobocertinib no es un sustrato de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con mobocertinib. Mobocertinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (Ames) y no indujo aberraciones cromosómicas en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana. Mobocertinib no fue clastogénico en una prueba *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratas.

No se realizaron estudios de fertilidad, desarrollo embrionario temprano y toxicología pre y posnatal con mobocertinib; sin embargo, en estudios de toxicología de dosis repetidas de 4 y 13 semanas en ratas y perros, hubo cambios generalmente reversibles que incluyeron disminuciones en el peso de los órganos que afectaron a múltiples órganos reproductivos (que incluyeron los ovarios, la vesícula seminal/glándula prostática y/o el útero) en exposiciones $\geq 0,3$ veces el AUC observado a la dosis clínica recomendada de 160 mg una vez al día, así como cambios microscópicos de disminución del grosor epitelial/inflamación del cuello uterino/vagina y atrofia del útero, la glándula prostática o la glándula mamaria (solo hombres) a exposiciones $\geq 0,2$ veces el AUC a la dosis clínica de 160 mg una vez al día en ratas y/o perros. Según estos resultados, mobocertinib puede perjudicar la fertilidad en machos y hembras con potencial reproductivo. Estos efectos pueden ser reversibles.

Toxicología y/o farmacología animal

En ratas, la administración de mobocertinib dio lugar a resultados histológicos de disminución de espesor del epitelio corneal en los estudios de toxicología de dosis repetidas de 4 y 13 semanas a dosis $\geq 0,8$ veces la exposición en seres humanos (AUC) a la dosis clínica de 160 mg una vez al día. En el estudio de dosis repetidas de 4 semanas en perros, la administración de mobocertinib produjo secreción ocular, inyección en la esclerótica, cierre del ojo parcial o completo y resultados histológicos de atrofia epitelial corneal a dosis $\geq 0,3$ veces el AUC a la dosis clínica de 160 mg una vez al día. En el estudio de dosis repetidas de 13 semanas en perros, la administración de mobocertinib produjo secreción, hiperemia conjuntival y



opacidad corneal correlacionadas histológicamente con disminución del grosor del epitelio corneal a dosis $\geq 0,2$ veces el AUC a la dosis clínica de 160 mg una vez al día. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de EXKIVITY® se evaluó en un subconjunto agrupado de pacientes con NSCLC metastásico o localmente avanzado positivo para mutación de inserción del exón 20 de EGFR cuya enfermedad había progresado durante o después de quimioterapia basada en platino inscriptos en un ensayo clínico internacional, abierto y de múltiples cohortes (AP32788-15-101, NCT02716116). Los pacientes tenían enfermedad localmente avanzada o metastásica (estadio IIIB o IV) confirmada histológica o citológicamente y una mutación de inserción del exón 20 del EGFR documentada basada en pruebas locales. Los pacientes recibieron EXKIVITY® a una dosis de 160 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En la población de eficacia, el estatus de la mutación de inserción del exón 20 de EGFR se determinó mediante pruebas locales con muestras de tejido tumoral (87%), plasma (5%) u otras muestras como líquido pleural (8%). De los 114 pacientes con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, el 70% de las muestras del tejido del paciente se analizaron retrospectivamente con la prueba OncoPrint Dx Target™ de Life Technologies Corporation. Si bien el 75% de los pacientes dieron positivo para la mutación de inserción del exón 20 de EGFR, en el 14% no se identificó una mutación de inserción del exón 20 de EGFR y el 11% no generó resultados reportables.

La población de eficacia consistió en 114 pacientes con las siguientes características demográficas: la mediana de edad fue de 60 años (intervalo: 27 a 84 años); 66% eran mujeres; 60% eran asiáticos, 37% eran blancos y 3% eran negros; 71% nunca había fumado; al inicio del estudio, 75% tenía estado funcional 1 del Grupo de Oncología Eastern Cooperative (ECOG). Al inicio del estudio, 99% de los pacientes tenían enfermedad metastásica, 98% de los pacientes tenían histología de adenocarcinoma y 35% de los pacientes tenían metástasis cerebrales. La mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo: 1 a 7) y 43% había recibido inmunoterapia.

La principal medida de resultado de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRO) de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) según la evaluación por una revisión central independiente cegada (BICR). Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron la duración de la respuesta (DOR) por BICR.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de eficacia en pacientes con NSCLC positivo para mutación de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino en el Estudio AP32788-15-101

	EXKIVITY® (n = 114)
Tasa de respuesta global (ORR) ^a (IC del 95%)	28% (20, 37) ^b
Duración de la respuesta (DOR)	
Mediana (meses) ^c , (IC del 95%)	17,5 (7,4; 20,3)
Pacientes con DOR ≥ 6 meses ^d	59%



^a Por BICR, IC = intervalo de confianza

^b Todas las respuestas fueron respuestas parciales

^c Estimación de Kaplan-Meier utilizando únicamente respuestas confirmadas

^d Basado en la duración observada de la respuesta

La ORR evaluada por el investigador fue del 35% (IC del 95%: 26, 45) con una mediana de la DOR de 11,2 meses (63% de estos pacientes tuvieron respuestas observadas que duraron más de 6 meses).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Selección de pacientes

Selecione pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico para el tratamiento con EXKIVITY® basado en la presencia de mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR.

Posología recomendada

La dosis recomendada de EXKIVITY® es de 160 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

EXKIVITY® puede ser administrado con o sin alimentos, a la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras. No abra, mastique ni disuelva el contenido de las cápsulas.

Si olvida una dosis por más de 6 horas, omítala y tome la próxima dosis al día siguiente a la hora programada regularmente.

Si vomita una dosis, no tome una dosis adicional. Tome la próxima dosis al día siguiente según lo prescrito.

Modificaciones de la posología por reacciones adversas

Los niveles de reducción de dosis de EXKIVITY® por reacciones adversas se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducciones de dosis recomendadas de EXKIVITY®

Reducciones de dosis	Nivel de dosis
Reducción de la primera dosis	120 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	80 mg una vez al día

Las modificaciones de posología recomendadas de EXKIVITY® para reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3: Modificaciones de posología recomendadas para reacciones adversas de EXKIVITY®

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la posología de EXKIVITY®
Prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes (ver Advertencias y Precauciones)	Grado 2 (Intervalo QTc 481-500 mseg)	<u>Primera aparición</u> <ul style="list-style-type: none">Suspender EXKIVITY® hasta \leq Grado 1 o la condición inicial.Tras la recuperación, reanudar EXKIVITY® a la misma dosis. <u>Reaparición</u>



Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la posología de EXKIVITY®
		<ul style="list-style-type: none"> • Suspender EXKIVITY® hasta \leq Grado 1 o la condición inicial. • Tras la recuperación, reanudar EXKIVITY® a la dosis más baja siguiente o interrumpir EXKIVITY® permanentemente.
	Grado 3 (Intervalo QTc \geq 501 mseg o Aumento del intervalo QTc > 60 mseg desde la condición inicial)	<u>Primera aparición</u> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender EXKIVITY® hasta \leq Grado 1 o la condición inicial. • Tras la recuperación, reanudar EXKIVITY® a la dosis más baja siguiente o interrumpir EXKIVITY® permanentemente. <u>Reaparición</u> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir EXKIVITY® permanentemente.
	Grado 4 (Torsades de Pointes; taquicardia ventricular polimórfica; signos/síntomas de arritmia severa)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir EXKIVITY® permanentemente.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis (ver Advertencias y Precauciones)	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender EXKIVITY® si se sospecha EPI/neumonitis. • Interrumpir EXKIVITY® permanentemente si se confirma EPI/neumonitis.
Fracción de eyección disminuida o Insuficiencia cardíaca (ver Advertencias y Precauciones)	Disminución de la fracción de eyección de grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender EXKIVITY® hasta \leq Grado 1 o la condición inicial. • Si se recupera a la condición inicial dentro de las 2 semanas, reanudar EXKIVITY® a la misma dosis o a la dosis más baja siguiente. • Si no se recupera a la condición inicial dentro de las 2 semanas, interrumpir EXKIVITY® permanentemente
	Insuficiencia cardíaca de Grado \geq 2 o fracción de eyección disminuida de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir EXKIVITY® permanentemente.



Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la posología de EXKIVITY®
Diarrea (ver Advertencias y Precauciones)	Intolerable o recurrente de Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender EXKIVITY® hasta ≤ Grado 1 Reanudar EXKIVITY® a la misma dosis o a la dosis más baja siguiente
	o Grado 3	
	Grado 4	<u>Primera aparición</u> <ul style="list-style-type: none"> Suspender EXKIVITY® hasta ≤ Grado 1 Reanudar EXKIVITY® a la dosis más baja siguiente <u>Reaparición</u> <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir EXKIVITY® permanentemente.
Otras reacciones adversas (ver Reacciones adversas)	Intolerable o recurrente de Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender EXKIVITY® hasta ≤ Grado 1 Reanudar EXKIVITY® a la misma dosis o a la dosis más baja siguiente
	o Grado 3	
	Grado 4	<u>Primera aparición</u> <ul style="list-style-type: none"> Suspender EXKIVITY® hasta ≤ Grado 1 Reanudar EXKIVITY® a la dosis más baja siguiente si la recuperación se produce dentro de las 2 semanas Interrumpir EXKIVITY® permanentemente si la recuperación no se produce dentro de las 2 semanas <u>Reaparición</u> <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir EXKIVITY® permanentemente.

ULN = límite superior de lo normal

* Calificado según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos, versión 5.0

Modificaciones de la posología para inhibidores moderados de CYP3A

Evitar el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A con EXKIVITY®. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de EXKIVITY® en aproximadamente un 50% (es decir, de 160 mg a 80 mg, 120 mg a 40 mg o de 80 mg a 40 mg) y supervisar el intervalo QTc con mayor frecuencia. Después de que el inhibidor moderado de CYP3A haya sido interrumpido durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, reanudar EXKIVITY® a la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor moderado de CYP3A (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ingrediente activo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Prolongación del QTc y Torsades de Pointes

EXKIVITY® puede causar una prolongación del intervalo QT (QTc) corregido por la frecuencia cardíaca potencialmente mortal, incluyendo Torsades de Pointes, que puede ser mortal y requiere monitoreo del intervalo QTc y electrolitos al inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Se debe aumentar la frecuencia de seguimiento en pacientes con factores de riesgo para prolongación del intervalo QTc.

En el subconjunto de 250 pacientes de la población de seguridad agrupada de EXKIVITY® que tenían electrocardiogramas (ECG) programados y no programados, el 1,2% de los pacientes tuvo un intervalo QTc > 500 mseg y el 11% de los pacientes tuvo un cambio respecto a la condición inicial en el intervalo QTc > 60 mseg. Se produjo Torsades de Pointes de grado 4 en 1 paciente (0,4%). Los ensayos clínicos de EXKIVITY® no inscribieron pacientes con QTc inicial superior a 470 mseg (*ver Reacciones adversas y Propiedades farmacológicas*).

Se debe evaluar el QTc y los electrolitos al inicio del estudio y corregir las anomalías en sodio, potasio, calcio, y magnesio antes de iniciar EXKIVITY®. Monitorear el QTc y los electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Aumentar la frecuencia de la monitorización en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc, como pacientes con síndrome de QT largo congénito, enfermedad cardíaca o anomalías electrolíticas.

Evitar el uso concomitante de medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QTc y el uso de inhibidores moderados o potentes de CYP3A con EXKIVITY®, ya que pueden prolongar aún más QTc (*ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Suspender, reducir la dosis o interrumpir permanentemente EXKIVITY® de acuerdo con la gravedad de la prolongación del intervalo QTc (*ver Posología y modo de administración*).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

EXKIVITY® puede causar EPI/neumonitis, que pueden ser mortales. En la población de seguridad agrupada de EXKIVITY®, se produjo EPI/neumonitis en el 4,3% de los pacientes, que incluyen 0,8% de eventos de Grado 3 y 1,2% de eventos mortales (*ver Reacciones adversas*).

Supervisar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares nuevos o que empeoren que sean indicativos de EPI/neumonitis. Suspender inmediatamente EXKIVITY® en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis e interrumpir permanentemente EXKIVITY® si se confirma EPI/neumonitis (*ver Posología y modo de administración*).

Toxicidad cardíaca

EXKIVITY® puede causar toxicidad cardíaca (que incluye una fracción de eyección disminuida, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva) lo que da lugar a insuficiencia cardíaca que puede ser mortal. En la población agrupada de seguridad de EXKIVITY®, se produjo insuficiencia cardíaca en el 2,7% de los pacientes, que incluyó el 1,2% de reacciones de grado 3; 0,4% de reacciones de grado 4 y un caso mortal (0,4%) de insuficiencia cardíaca (*ver Reacciones adversas*).

EXKIVITY® puede causar una prolongación del QTc que da como resultado Torsades de Pointes. En pacientes que recibían EXKIVITY® también se produjeron fibrilación auricular (1,6%), taquicardia



ventricular (0,4%), bloqueo auriculoventricular de primer grado (0,4%), bloqueo auriculoventricular de segundo grado (0,4%), bloqueo de rama izquierda (0,4%), extrasístoles supraventriculares (0,4%) y extrasístoles ventriculares (0,4%).

Supervisar la función cardíaca, que incluye la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo al inicio y durante el tratamiento. Suspender, reducir la dosis o interrumpir permanentemente EXKIVITY® de acuerdo con la gravedad (*ver Posología y modo de administración*).

Diarrea

EXKIVITY® puede provocar diarrea, que puede ser grave. En la población de seguridad combinada de EXKIVITY®, se produjo diarrea en el 93% de los pacientes, que incluyó el 20% de grado 3 y el 0,4% de Grado 4 (*ver Reacciones adversas*). La mediana de tiempo hasta la primera aparición de la diarrea fue de 5 días, pero la diarrea se presentó dentro de las 24 horas después de la administración de EXKIVITY®. En el 48% de los pacientes cuya diarrea se resolvió, la mediana de tiempo de resolución fue de 3 días. La diarrea puede provocar deshidratación o desequilibrio electrolítico, con o sin insuficiencia renal. Tratar la diarrea de inmediato.

Se debe recomendar a los pacientes que comiencen con un agente antidiarreico (p. Ej., Loperamida) ante el primer signo de diarrea o aumento de frecuencia de las deposiciones y que aumenten la ingesta de líquidos y electrolitos.

Controlar los electrolitos y suspender, reducir la dosis o interrumpir permanentemente EXKIVITY® de acuerdo con la gravedad (*ver Posología y modo de administración*).

Toxicidad embrifetal

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, EXKIVITY® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración oral de mobocertinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a embrioletalidad a exposiciones maternas aproximadamente 1,7 veces la exposición en seres humanos basada en el área bajo la curva (AUC) a la dosis clínica de 160 mg una vez al día.

Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con EXKIVITY® y durante 1 mes después de la última dosis (*ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Aconsejar a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con EXKIVITY® y durante 1 semana después de la última dosis de EXKIVITY® (*ver Embarazo, lactancia y fertilidad*).

EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

Resumen de riesgo

Basado en resultados de estudios en animales y su mecanismo de acción (*ver Propiedades farmacológicas*), EXKIVITY® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No existen datos disponibles sobre el uso de EXKIVITY® en mujeres embarazadas. La administración oral de mobocertinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a embrioletalidad (muerte embrifetal) y toxicidad materna a exposiciones plasmáticas aproximadamente 1,7 veces la exposición en seres humanos basada en el AUC a la dosis clínica de 160 mg una vez al día (*ver Datos*). Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.



En la población general de EE. UU., el riesgo general estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario, la administración oral de mobocertinib una vez al día a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a toxicidad materna (reducción del aumento de peso corporal y consumo) a 10 mg/kg (aproximadamente 1,7 veces la exposición en seres humanos basada en el AUC a la dosis clínica de 160 mg una vez al día). Los efectos adversos sobre el desarrollo embrionario a este nivel de dosis incluyeron embriofetalidad debida a la pérdida posimplantación (muerte embrionaria) y efectos sobre el crecimiento fetal (disminución del peso fetal). No hubo evidencia clara de malformaciones fetales al nivel de dosis elevado (10 mg/kg).

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de mobocertinib o sus metabolitos en la leche materna o sus efectos sobre el niño amamantado o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en niños amamantados, se debe recomendar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con EXKIVITY® y durante 1 semana después de la última dosis.

Fertilidad

EXKIVITY® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (*ver Embarazo*).

Prueba de embarazo

Se debe verificar el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar EXKIVITY®.

Anticoncepción

Mujeres

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante tratamiento con EXKIVITY® y durante 1 mes después de la última dosis. EXKIVITY® puede tornar ineficaces los anticonceptivos hormonales (*ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Hombres

Se debe recomendar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante tratamiento con EXKIVITY® y durante 1 semana después de la última dosis.

Infertilidad

Según estudios en animales, EXKIVITY® puede afectar la fertilidad en machos y hembras con potencial reproductivo (*ver Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad*).

POBLACIONES ESPECIALES

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EXKIVITY® en pacientes pediátricos.



Uso geriátrico

De los 114 pacientes (*ver Estudios clínicos*) que recibieron EXKIVITY® en los estudios clínicos, el 37% tenían 65 años o más, y el 7% tenía 75 años o más. No hubo diferencia general en la efectividad observada entre pacientes de 65 años o más y pacientes más jóvenes. El análisis exploratorio sugiere una mayor incidencia de reacciones adversas de Grado 3 y 4 (69% frente a 47%) y reacciones adversas serias (64% frente a 35%) en pacientes de 65 años o más en comparación con los menores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de dosis de EXKIVITY® para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] 30 a 89 ml/min/1,73 m² por la ecuación de modificación de dieta en la enfermedad renal [MDRD]). La dosis recomendada de EXKIVITY® no ha sido establecida para pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de dosis de EXKIVITY® para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ límite superior a lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] > LSN o bilirrubina total > 1 a 1,5 veces LSN y cualquier AST) o moderada (bilirrubina total ≥ 1,5 a 3 veces el LSN y cualquier AST). No se ha establecido la dosis recomendada de EXKIVITY® para pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier AST) (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efecto de otros fármacos sobre EXKIVITY®

Inhibidores potentes o moderados de CYP3A	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none">La coadministración de EXKIVITY® con inhibidores potentes o moderados de CYP3A aumentó las concentraciones plasmáticas de <i>mobocertinib</i>, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, que incluyen la prolongación del intervalo QTc (<i>ver Propiedades farmacológicas</i>).
Prevención y tratamiento	<ul style="list-style-type: none">Evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A con EXKIVITY®. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, reducir la dosis de EXKIVITY® y controlar el intervalo QTc con mayor frecuencia con ECG (<i>ver Posología y modo de administración, Advertencias y precauciones</i>).
Inductores potentes o moderados de CYP3A	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none">La coadministración de EXKIVITY® con inductores potentes o moderados de CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de <i>mobocertinib</i>, lo que puede reducir la actividad antitumoral de EXKIVITY® (<i>ver Propiedades farmacológicas</i>).
Prevención y tratamiento	<ul style="list-style-type: none">Evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados de CYP3A con EXKIVITY®.

Efecto de EXKIVITY® sobre otros fármacos



Sustratos de CYP3A	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> La coadministración de EXKIVITY® con sustratos de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A, lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos (<i>ver Propiedades farmacológicas</i>).
Prevención y tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Evitar el uso concomitante de anticonceptivos hormonales con EXKIVITY® (<i>ver Advertencias y precauciones; Embarazo, lactancia y fertilidad</i>). Evitar el uso concomitante de EXKIVITY® con otros sustratos de CYP3A donde los cambios mínimos de concentración pueden conducir a fallas terapéuticas serias. Si el uso concomitante es inevitable, aumentar la dosis de sustrato CYP3A de acuerdo con la información de prescripción del producto aprobado.

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Fármacos que prolongan el intervalo QTc	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> EXKIVITY® puede causar una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de EXKIVITY® con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc (<i>ver Advertencias y precauciones; Propiedades farmacológicas</i>).
Prevención y tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Evitar el uso concomitante de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc con EXKIVITY®. Si el uso concomitante es inevitable, controlar el intervalo QTc con más frecuencia con ECG (<i>ver Advertencias y precauciones</i>).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en la sección Advertencias y Precauciones:

- Prolongación del QTc y Torsades de Pointes.
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis.
- Toxicidad cardíaca.
- Diarrea.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad combinada descrita en Advertencias y precauciones refleja la exposición a EXKIVITY® como agente único a una dosis de 160 mg por vía oral una vez al día en 256 pacientes, que incluyen 114 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutación de inserción en el exón 20 del EGFR del *Estudio AP32788-15-101* y pacientes con otros tumores sólidos. Cuarenta y ocho



por ciento (48%) estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 12% estuvo expuesto durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron diarrea, erupción cutánea, náuseas, estomatitis, vómitos, disminución del apetito, paroniquia, fatiga, piel seca y dolor musculoesquelético. Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron disminución de linfocitos, aumento de amilasa, aumento de lipasa, disminución del potasio, disminución de la hemoglobina, aumento de la creatinina y disminución del magnesio.

NSCLC localmente avanzado o metastásico positivo para mutación de inserción en el Exón 20 EGFR previamente tratado con quimioterapia a base de platino

La seguridad de EXKIVITY® se evaluó en un subconjunto de pacientes en el *Estudio AP32788-15-101* con EGFR NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutación de inserción en el exón 20 que recibió quimioterapia basada en platino (*ver Estudios clínicos*). Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis relacionada con medicamentos, neumonitis por radiación que requirió tratamiento con esteroides; enfermedad cardiovascular activa significativa, no controlada; o intervalo QTc prolongado fueron excluidos del enrolamiento en este ensayo. Un total de 114 pacientes recibieron 160 mg de EXKIVITY® una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable; El 60% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 14% estuvo expuesto durante más de 1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron EXKIVITY®. Las reacciones adversas serias en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron diarrea, disnea, vómitos, pirexia, daño renal agudo, náuseas, derrame pleural e insuficiencia cardíaca. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1,8% de los pacientes que recibieron EXKIVITY®, que incluyeron insuficiencia cardíaca (0,9%) y neumonitis (0,9%).

La interrupción permanente ocurrió en el 17% de los pacientes que recibieron EXKIVITY®. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción permanente de EXKIVITY® en al menos $\geq 2\%$ de los pacientes fueron diarrea y náuseas.

En el 51% de los pacientes se produjeron interrupciones de la dosis de EXKIVITY® debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $> 5\%$ de los pacientes incluyeron diarrea, náuseas y vómitos.

Se produjeron reducciones de dosis de EXKIVITY® debido a una reacción adversa en el 25% de los pacientes. La reacción adversa que requirió una reducción de la dosis en $> 5\%$ de los pacientes fue la diarrea.

La Tabla 4 resume las reacciones adversas del *Estudio AP32788-15-101*.

Tabla 4: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con NSCLC positivo para mutación de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino en el *Estudio AP32788-15-101*

Reacción adversa	EXKIVITY® (N = 114)	
	Todos los grados* (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	92	22
Estomatitis ^a	46	4,4**
Vómitos	40	2,6**



Disminución del apetito	39	0,9**
Náusea	37	4,4 **
Disminución de peso	21	0
Dolor abdominal ^b	18	1,8**
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	15	0
Dispepsia	11	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea (rash) ^c	78	1,8**
Paroniquia ^d	39	0,9**
Piel seca	32	0
Prurito	24	0,9**
Alopecia	19	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ^e	34	2,6**
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Cansancio ^f	29	3,5**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos ^g	24	0
Infección del tracto respiratorio superior ^h	16	0
Disnea ⁱ	15	4,4
Rinorrea	13	0
Trastornos oculares		
Toxicidad ocular ^l	11	0
Trastornos cardiacos		
Prolongación del intervalo QTc ^k	10	3,5
Hipertensión ^l	10	4,4**
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	10	0

* Grados según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE 5)

** Eventos de Grado 3 solamente (no ocurrió ninguno de Grado 4)

^a La estomatitis incluye queilitis angular, úlcera aftosa, queilitis, ulceración de la boca, inflamación de las mucosas, odinofagia y estomatitis.

^b El dolor abdominal incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal

^c La erupción cutánea (rash) incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa y urticaria.

^d La paroniquia incluye sensibilidad en el lecho ungueal, trastorno ungueal, infección ungueal, onicolisis y paroniquia.

^e El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de pecho no cardíaco, dolor en las extremidades y dolor espinal.



^f El cansancio incluye astenia y cansancio.

^g La tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

^h La infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis e infección del tracto respiratorio superior.

ⁱ La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^j La toxicidad ocular incluye ojo seco, prurito ocular, sensación anormal en el ojo, secreción ocular, blefaritis, triquiasis, hemorragia conjuntival, flotadores vítreos, visión borrosa y edema corneal.

^k La prolongación del intervalo QTc incluye prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y arritmia ventricular.

^l La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron EXKIVITY® incluyeron edema (9%), lesión renal aguda (8%), neuropatía periférica (7%), eritrodismesia palmoplantar (4,4%), neumonitis (2,6%) e insuficiencia cardíaca (2,6%).

La Tabla 5 resume las anomalías de laboratorio en el *Estudio AP32788-15-101*.

Tabla 5: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥20%) que empeoraron desde el inicio en pacientes con NSCLC positivo para mutación de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino en el *Estudio AP32788-15-101*

Anormalidad de laboratorio	EXKIVITY® ** (N = 114)	
	Todos los grados * (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología		
Disminución de glóbulos rojos	59	3,5
Disminución de linfocitos	52	15
Disminución de plaquetas	26	0,9
Disminución de leucocitos	25	0
Química		
Aumento de creatinina	52	2,7
Aumento de amilasa	40	13
Aumento de lipasa	35	10
Disminución de potasio	29	5,3
Aumento de fosfatasa alcalina	25	1,8
Disminución de albúmina	23	1,8
Disminución de magnesio	23	2,7
Aumento de alanina aminotransferasa	22	2,7
Aumento de aspartato aminotransferasa	21	1,8
Disminución de sodio	20	0,9

* Grados según NCI CTCAE v5.0

** El denominador usado para calcular la tasa varió de 93 a 113 según el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento. Las anomalías de laboratorio son valores que reflejan empeoramiento desde el inicio.



NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

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
- Optativamente otros centros de Intoxicaciones

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la Información para el paciente.

Prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes

Informe a los pacientes del riesgo de prolongación del intervalo QTc. Los síntomas que pueden ser indicativos de prolongación significativa de QTc incluyen mareos, aturdimiento y síncope. Aconseje a los pacientes que informen estos síntomas e informen a su profesional de la salud sobre el uso de cualquier medicamento para el corazón [ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*].

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Informe a los pacientes de los riesgos de EPI/neumonitis graves o mortales. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud inmediatamente para informar síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, como tos, dificultad para respirar o dolor en el pecho [ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*].

Toxicidad cardíaca

Informe a los pacientes del riesgo de insuficiencia cardíaca. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su profesional de la salud inmediatamente si padecen cualquier signo o síntoma de insuficiencia cardíaca, como palpitaciones, dificultad para respirar, dolor de pecho y síncope [ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*].

Diarrea

Informe a los pacientes que EXKIVITY puede causar diarrea, que puede ser grave en algunos casos y debe ser tratada con prontitud. Aconseje a los pacientes que tengan medicamentos antidiarreicos disponibles y que inicien un tratamiento antidiarreico (p. Ej., loperamida) de inmediato, aumenten la ingesta de líquidos y electrolitos por vía oral y se comuniquen con su profesional de la salud si tienen diarrea [ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*].

Toxicidad embriofetal

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto y que informen a su profesional de la salud de toda sospecha o conocimiento de embarazo [ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POBLACIONES ESPECIALES*].

Aconseje a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante tratamiento con EXKIVITY y durante 1 mes después de la última dosis [ver *POBLACIONES ESPECIALES*].



Aconseje a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con EXKIVITY y durante 1 semana después de la última dosis [ver *POBLACIONES ESPECIALES*].

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con EXKIVITY y durante 1 semana después de la última dosis [ver *POBLACIONES ESPECIALES*].

Infertilidad

Informe a las mujeres y los hombres con potencial reproductivo que EXKIVITY puede afectar la fertilidad [ver *POBLACIONES ESPECIALES*].

Interacciones medicamentosas

Aconseje a los pacientes que informen a su profesional de la salud sobre todos los medicamentos concomitantes, que incluyen medicamentos recetados, medicamentos de venta libre, vitaminas y productos a base de hierbas [ver *INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*]. Informe a los pacientes que eviten el pomelo o el jugo de pomelo mientras toman EXKIVITY.

Dosis omitida

Avisé a los pacientes que, si se omite una dosis de EXKIVITY por 6 horas o si se producen vómitos, reanude el tratamiento según lo prescrito al día siguiente [ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*].

PRESENTACIÓN

Frasco: 90 y 120 cápsulas

Blíster: 112 cápsulas

CONSERVACIÓN

Frascos: conservar entre 20 °C y 25 °C; variaciones permitidas de 15 °C a 30 °C.

Blíster: no conservar a más de 30 °C. No congelar.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°

Elaborado por: Xcelience LLC (que opera bajo el nombre de Lonza) 5415 West Laurel Street Tampa, FL 33607, Estados Unidos de América.

Acondicionamiento primario y etiquetado – Frasco:

- AndersonBrecon Inc. 4545 Assembly Drive Rockford, Illinois 61109, Estados Unidos de América (PCI Rockford, IL).

- Takeda Ireland Limited Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, A98 CD36, Irlanda.

Acondicionamiento primario y secundario – Blíster:

- Takeda Ireland Limited Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, A98 CD36, Irlanda.

Procedencia: Gottlieb-Daimler-Str. 1 33428 Harsewinkel, Alemania.

Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

©: Farm. Sonia Sutter

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de última revisión:



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912

Prospecto_EXKIVITY@_V1.0_FDA USPI Inicial_Revisión: 10/2021

18





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. EXKIVITY EX-2021-121549633- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.20 13:07:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.20 13:07:26 -03:00

RÓTULO – ENVASE SECUNDARIO (BLÍSTER)

EXKIVITY®

MOBOCERTINIB 40 mg

112 Cápsulas

Vía Oral

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

Composición

Cada cápsula de EXKIVITY® contiene: 40 mg de Mobocertinib (equivalente a 48,06 mg de succinato de Mobocertinib)

Posología y Modo de administración: ver prospecto adjunto.

No conservar a más de 30 °C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Elaborado por: Xcelience LLC (que opera bajo el nombre de Lonza) 5415 West Laurel Street Tampa, FL 33607, Estados Unidos de América.

Acondicionamiento primario y secundario: Takeda Ireland Limited Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, A98 CD36, Irlanda.

Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina.

DT: Farm. Sonia Sutter

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Lote N°:

Vto.:



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO ENVASE SECUNDARIO (BLISTER) EX-2021-121549633- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.20 13:06:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.20 13:06:29 -03:00

RÓTULO – ENVASE PRIMARIO (FRASCO)

EXKIVITY®

MOBOCERTINIB 40 mg

90 Cápsulas*

Vía Oral

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Estadounidense

Composición

Cada cápsula de EXKIVITY® contiene: 40 mg de Mobocertinib (equivalente a 48,06 mg de succinato de Mobocertinib)

Posología y Modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservar entre 20 °C y 25 °C; variaciones permitidas de 15 °C a 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Elaborado por: Xcelience LLC (que opera bajo el nombre de Lonza) 5415 West Laurel Street Tampa, FL 33607, Estados Unidos de América.

Acondicionamiento primario y etiquetado:

- AndersonBrecon Inc. 4545 Assembly Drive Rockford, Illinois 61109, Estados Unidos de América (PCI Rockford, IL).

- Takeda Ireland Limited Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, A98 CD36, Irlanda.

Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina.

DT: Farm. Sonia Sutter

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Lote N°:

Vto.:

* igual texto para todas las presentaciones (frasco conteniendo 90 y 120 Cápsulas)



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO ENVASE PRIMARIO (FRASCO) EX-2021-121549633- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.20 13:07:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.20 13:07:01 -03:00

RÓTULO – ENVASE PRIMARIO (BLÍSTER)

EXKIVITY®
MOBOCERTINIB 40 mg
Cápsulas
Logotipo de Takeda

Lote N°:
Vto.:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO ENVASE PRIMARIO (BLISTER) EX-2021-121549633- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.20 13:07:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.20 13:07:14 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: EX-2021-121549633- -APN-DGA#ANMAT - 59848

**CERTIFICADO DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES
MEDICINALES (REM) BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

CERTIFICADO: 59848

EX-2021-121549633- -APN-DGA#ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TAKEDA ARGENTINA S.A

Legajo N°: 7368.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EXKIVITY.

Nombre/s genérico/s: MOBOCERTINIB.

Concentración/es: Mobocertinib 40 mg (Equivalente a Succinato de Mobocertinib 48,06 mg).

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULAS.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

40 mg Mobocertinib (Equivalente a Succinato de Mobocertinib 48,06 mg)

Excipientes: El IFA Mobocertinib se envasa directamente sin excipientes, en cápsulas de gelatina dura blancas, de tamaño 2. Con impresión en tinta negra con la siguiente leyenda: MB788 y 40 mg.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco: frasco de polietileno de alta densidad de 120 cc, blanco, opaco de boca ancha, redonda, y un cierre de 38 mm de seguridad para niños de polipropileno blanco, opaco, de tres partes que consiste de una tapa exterior, una tapa interior y un sellado de tapa laminada de inducción. Blíster: blíster de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloruro de polivinilo (PVC)/foil de aluminio.

Presentación: Frasco: 90 y 120 cápsulas; Blíster: 112 cápsulas (8 blísteres que contienen 14 cápsulas c/u); Contenido por unidad de venta: Frasco: 90 y 120 cápsulas; Blíster: 112 cápsulas.

Contenido por unidad de venta: Frasco: 90 y 120 cápsulas; Blíster: 112 cápsulas (8 blísteres que contienen 14 cápsulas c/u); Contenido por unidad de venta: Frasco: 90 y 120 cápsulas; Blíster: 112 cápsulas.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Frascos: conservar entre 20 °C y 25 °C; variaciones permitidas de 15 °C a 30 °C. Blíster: no conservar a más de 30 °C. No congelar.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01EB10.

Indicación/es autorizada/s: indicado para el tratamiento de: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado (NSCLC) con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Nombre o razón social del establecimiento elaborador: Xcelience LLC (que opera bajo el nombre de Lonza)

Domicilio del establecimiento elaborador: 5415 West Laurel Street Tampa FL Estados Unidos de America

b) Nombre o razón social del establecimiento de acondicionamiento primario y secundario: Frasco: AndersonBrecon Inc. (PCI Rockford, IL)

Domicilio del establecimiento acondicionador: 4545 Assembly Drive Rockford, Illinois 61109 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Nombre o razón social del establecimiento de acondicionamiento primario y secundario: Frasco y Blister: Takeda Ireland Limited.

Domicilio del establecimiento acondicionador: Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, A98 CD36 IRLANDA.

c) Control de calidad:

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: Takeda Argentina S.A.

Domicilio del establecimiento de control de calidad:

Ruta Nacional N° 40 S/N° esq. calle 8, Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

País de Origen (donde se elabora): Estados Unidos.

País de Procedencia (desde donde importa): Alemania.

País de Anexo I (donde se consume): Estados Unidos.

CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES –

El presente Certificado tendrá una validez de UN (1) año a partir de la fecha de la Disposición Autorizante

EX-2021-121549633- -APN-DGA#ANMAT

mb

rl