

DISPOSICIÓN N° 7144



BUENOS AIRES, 29 DE JUNIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000139-16-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ASTRAZENECA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente,

DISPOSICIÓN N° 7144



contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 07/03/2017 15:55:06 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION07.PDF / 0 - 11/04/2017 13:33:23 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-005617-16-8 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPOSICIÓN N° 7144



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Inscripción
ASPMAT

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TAGRISSO y nombre/s genérico/s OSIMERTINIB , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, por ASTRAZENECA S.A. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 11/05/2016 09:59:07,

PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 11/05/2016 09:59:07, PROYECTO DE

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 11/05/2016 09:59:07, PROYECTO

DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 11/05/2016 09:59:07,

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 11/05/2016

09:59:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF -

11/05/2016 09:59:07 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer

DISPOSICIÓN N° 7144



lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ASTRAZENECA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000139-16-6



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Información para el paciente)**

**Tagrisso®
Osimertinib 40 mg y 80 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Tagrisso®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **Tagrisso®**
3. Cómo tomar **Tagrisso®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Tagrisso®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tagrisso y para qué se utiliza

Tagrisso® contiene el principio activo osimertinib que pertenece a la clase de inhibidores de la proteína kinasa de medicamentos contra el cáncer. **Tagrisso®** se usa para tratar adultos con un tipo de cáncer de pulmón llamado "cáncer de pulmón no microcítico". Se usa cuando:

- Usted tiene un resultado positivo para la prueba de una "mutación T790M" – véase "Cómo funciona **Tagrisso®**".
- Su cáncer está avanzado y está empeorando a pesar de los tratamientos anteriores, incluido un medicamento que funcionó para bloquear al "EGFR" (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

Cómo funciona Tagrisso®

- Una prueba ha demostrado que su cáncer está vinculado con un cambio específico en el gen EGFR denominado "T790M". Esto se conoce como una mutación T790M.
- Debido a esta mutación T790M, los medicamentos que bloquean al EGFR pueden no funcionar más.
- **Tagrisso®** afecta la T790M y puede ayudar a enlentecer o detener el crecimiento de cáncer de pulmón. También puede ayudar a retraer el tumor.

Si usted tiene alguna pregunta sobre cómo funciona este medicamento o por qué se le ha prescrito este medicamento, pregúntele a su médico.

2. Que necesita saber antes de tomar Tagrisso

No tome Tagrisso® si:

- es alérgico (hipersensible) a osimertinib o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento (enumerados en la sección 6).
- está recibiendo hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Si usted no está seguro, hable con su médico antes de tomar Tagrisso®.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Tagrisso® si:

- ha padecido inflamación de sus pulmones (una enfermedad llamada "enfermedad pulmonar intersticial")
- ha tenido alguna vez problemas del corazón - su médico puede querer mantener una estrecha vigilancia sobre usted.

Si alguno de los anteriores se aplica a usted (o no está seguro), hable con su médico antes de tomar este medicamento.

Informe inmediatamente a su médico mientras toma este medicamento si:

- tiene dificultad repentina para respirar junto con tos o fiebre. Para obtener más información véase "Efectos adversos graves" en la sección 4.

Niños y adolescentes

Tagrisso® no ha sido estudiado en niños o adolescentes. No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Tagrisso®

Informe a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos a base de hierbas y los medicamentos adquiridos sin receta. Esto se debe a que Tagrisso® puede afectar la forma en que algunos otros medicamentos funcionan. También algunos otros medicamentos pueden afectar la forma en que Tagrisso® funciona.

Informe a su médico antes de tomar Tagrisso® si usted está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Tagrisso®:

- Fenitoína, carbamazepina o fenobarbital – usados para las crisis epilépticas o convulsiones.
- Rifabutina o rifampicina – usados para el tratamiento de la tuberculosis (TB).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) – un medicamento a base de hierbas usado para la depresión.

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

- Warfarina – usada para los coágulos de sangre.
- Fenitoína y S-mefenitoína – usada para las convulsiones o ataques.
- Alfentanilo, fentanilo y otros analgésicos usados para las operaciones.
- Rosuvastatina - usada para reducir el colesterol.
- Píldora anticonceptiva hormonal oral – usada para prevenir el embarazo.



- Bosentán – usado para la presión arterial alta en los pulmones.
- Efavirenz y etravirina – usados para tratar infecciones por VIH/ SIDA.
- Modafinilo – usado para los trastornos del sueño.

Si usted está tomando alguno de los medicamentos enumerados anteriormente, informe a su mé

PCL XL error

Subsystem: KERNEL

Error: IllegalOperatorSequence

Operator: SetCharScale

Position: 51611



**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

**Tagrisso®
Osimertinib 40 mg y 80 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Sueca

Industria

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **Tagrisso® 40 mg** contiene: Osimertinib (como osimertinib mesilato) 40 mg. Excipientes: Manitol; Celulosa microcristalina; Hidroxipropil celulosa de baja sustitución; Estearil fumarato de sodio; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro negro.

Cada comprimido recubierto de **Tagrisso® 80 mg** contiene: Osimertinib (como osimertinib mesilato) 80 mg. Excipientes: Manitol; Celulosa microcristalina; Hidroxipropil celulosa de baja sustitución; Estearil fumarato de sodio; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro negro.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: L01XE35

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína kinasa

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

TAGRISSE® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) con mutación positiva T790M del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) localmente avanzado o metastásico.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

Osimertinib es un Inhibidor de la Tirosina Kinasa (ITK). Es un inhibidor irreversible de los Receptores del factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) que albergan mutaciones de sensibilización (EGFRm) y la mutación de resistencia T790M para los ITK.

Efectos farmacodinámicos:

Los estudios *in vitro* han demostrado que osimertinib tiene una actividad inhibitoria y de alta potencia contra el EGFR a través de un rango de todas las líneas celulares mutantes sensibilizadoras del EGFR y mutante T790M, clínicamente relevantes del cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) (CI_{50} s aparente de 6 nM a 54 nM contra el fosfo-EGFR). Esto conduce a la inhibición del crecimiento celular, mientras muestra una actividad significativamente menor contra el EGFR en líneas celulares no mutadas (CI_{50} s aparente de 480 nM a 1,8 μ M contra el fosfo-EGFR). *In vivo*, la administración oral de osimertinib condujo a la reducción del tumor tanto en injertos heterólogos de CPCNP como en modelos de tumor pulmonar en ratones transgénicos con EGFRm y con mutaciones T790M.

Electrofisiología cardíaca:

La prolongación potencial del intervalo QTc con **Tagrisso®** se evaluó en 210 pacientes que recibieron 80 mg diarios de osimertinib en el estudio AURA2. Se recolectaron ECG en serie después de una dosis única y en estado de equilibrio para evaluar el efecto de

osimertinib sobre los intervalos QTc. Un análisis de farmacocinética predijo una prolongación del intervalo QTc relacionada con la droga, de 14 mseg con un límite superior de 16 mseg (IC del 90%), con una dosis de 80 mg.

Eficacia clínica y seguridad:

Se realizaron dos estudios abiertos de una sola rama, AURAex (cohorte de Extensión de Fase II, (n = 201)) y AURA2 (n = 210) en pacientes con cáncer de pulmón con mutación positiva del EGFR T790M que habían progresado con el tratamiento sistémico previo, incluido un ITK del EGFR. Se requirió que todos los pacientes tuvieran CPCNP con mutación positiva T790M del EGFR identificada por la prueba cobas® de mutación del EGFR realizada en un laboratorio central antes del tratamiento. Todos los pacientes recibieron **Tagrisso®** a una dosis de 80 mg una vez por día. La medida primaria de resultado de eficacia de estos dos estudios fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, evaluado por una Revisión Central Ciega Independiente (BICR, *Blinded Independent Central Review*). Las medidas secundarias de resultado de eficacia incluyeron Duración de la Respuesta (DdR), Tasa de Control de la Enfermedad (TCE) y Sobrevida Libre de Progresión (SLP).

Las características basales de la población total del estudio (AURAex y AURA2) fueron las siguientes: mediana de edad 63 años, 13% de los pacientes tenían ≥ 75 años de edad, de sexo femenino (68%), blancos (36%), asiáticos (60%). Todos los pacientes recibieron por lo menos una línea de terapia previa. El 31% (N = 129) había recibido 1 línea de terapia previa (tratamiento con ITK del EGFR solamente), el 69% (N = 282) había recibido 2 o más líneas anteriores. El 72% de los pacientes no habían sido fumadores nunca, el 99% de los pacientes tenían un estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 o 1 y el 39% de los pacientes tenían metástasis cerebrales (estables durante por lo menos 4 semanas y no requerían corticoesteroides). La mayoría de los pacientes (83%) tenían metástasis viscerales al inicio del estudio. La mediana de duración del seguimiento para AURAex fue de 6,9 meses y de 6,7 meses para AURA2.

AURA (Fase I) fue un estudio abierto, de una sola rama de aumento escalonado de la dosis y estudio de Fase I de expansión incluyendo 271 pacientes tratados previamente con CPCNP localmente avanzado o metastásico a través de múltiples cohortes de expansión de la dosis. La seguridad y eficacia de 80 mg de **Tagrisso®** una vez por día se investigó en una cohorte de expansión de 63 pacientes tratados previamente CPCNP positivo para T790M confirmado a nivel central. Los tratamientos previos incluyeron ITK del EGFR y quimioterapia. Las características demográficas de la población de estudio con resultado positivo para T790M (n = 63) tenían una mediana de edad de 60 años, eran de sexo femenino (62%), blancos (35%), asiáticos (59%), con estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 o 1 (100%) y nunca habían sido fumadores (67%). El número de líneas de tratamiento previo varió de 1 a 9. La mediana de duración del seguimiento fue de 8,2 meses. Los resultados de eficacia de los estudios AURA, así como el análisis agrupado (AURAex y AURA2) se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia de los estudios AURA

| Parámetro de Eficacia ¹ | Fase I | Fase II | | Total (N = 411) |
|---|-------------------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
| | AURA (Fase I de Expansión) (N = 63) | AURAex (Fase II) (N = 201) | AURA2 (N = 210) | |
| Tasa de Respuesta Objetiva ^{2,3} % (IC del 95%) | 62 (48, 74) | 61(54, 68) | 71 (64, 77) | 66 (61, 71) |
| Duración de la Respuesta (DdR) ³ | 9,7 (8,3, NE) | NE (NE, NE) | 7,8 (7,1, NE) | NE (8,3, NE) |

| Parámetro de Eficacia ¹ | Fase I | Fase II | | |
|--|----------------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
| | AURA (F I de Expansión) (N = 63) | AURAex (Fase II) (N = 201) | AURA2 (N = 210) | Total (N = 411) |
| Mediana, Meses (IC del 95%) | | | | |
| % de DdR mayor de 6 meses (IC del 95%) | 72 (54,84) | 83 (74, 89) | 75 (65, 82) | 78 (72, 84) |
| Tasa de Control de la Enfermedad (TCE) ³ % (IC del 95%) | 95 (86, 99) | 90 (85, 94) | 91 (87, 95) | 91 (88, 94) |
| Supervivencia libre de progresión Mediana, Meses (IC del 95%) | 11 (7, 15) | NE (8,1, NE) | 8,6 (8,3, 9,7) | 9,7 (8,3, NE) |

¹ Sobre la base de la BICR, Revisión Central Ciega Independiente, seguimiento de la SLP.

² Tasa de Respuesta Objetiva determinada por los criterios RECIST v1.1 por la BICR en la población evaluable para respuesta (enfermedad medible en la evaluación basal por la BICR) n = 60, 199, 199, 398 para AURA, AURAex, AURA2 y Total respectivamente; NE, no evaluable, incluye 2 respuestas completas.

³ Sobre la base de los pacientes con respuesta solamente; DdR definida como el tiempo desde la fecha de la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial confirmada, o enfermedad estable \geq 6 semanas).

En todos los subgrupos predefinidos analizados se observaron tasas de respuesta objetiva superiores al 50%, incluyendo línea de terapia, origen étnico, edad y región.

En la población total, el 86% (227/ 263) tenía documentación de respuesta en el momento de la primera evaluación (6 semanas); el 96% (253/ 263) tenía documentación de respuesta en el momento de la segunda exploración (12 semanas).

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con CPNM con mutación positiva T790M del EGFR *de novo*.

Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con **Tagrisso®** en todos los subconjuntos de la población pediátrica en CPCNP (*ver Posología y modo de administración* para información sobre el uso pediátrico).

Este producto farmacéutico ha sido autorizado bajo un esquema denominado "aprobación condicional".

Esto significa que se espera evidencia adicional de este producto farmacéutico. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este producto farmacéutico por lo menos una vez por año y este prospecto se actualizará según sea necesario.

Propiedades farmacocinéticas:

Los parámetros farmacocinéticos de osimertinib han sido caracterizados en sujetos sanos y en pacientes con CPCNP. Sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional, la depuración plasmática aparente de osimertinib es de 14,2 l/h, el volumen de distribución aparente es de 986 l y la vida media terminal de aproximadamente 48 horas. El ABC (Área bajo la Curva) y la $C_{m\acute{a}x}$ aumentaron de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 20 a 240 mg. La administración de osimertinib una vez por día

produce aproximadamente una acumulación de 3 veces con exposiciones en estado de equilibrio alcanzadas con 15 días de dosificación. En estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen normalmente dentro de un rango de 1,6 veces durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

Absorción:

Después de la administración oral de **Tagrisso**[®], las concentraciones plasmáticas máximas de osimertinib se alcanzaron con una mediana (min - máx) $t_{máx}$ de 6 (3 - 24) horas, con varios picos observados durante las primeras 24 horas en algunos pacientes. La biodisponibilidad absoluta de **Tagrisso**[®] no se ha determinado. Sobre la base de un estudio de farmacocinética clínica en pacientes a 80 mg, los alimentos no alteran la biodisponibilidad de osimertinib de forma clínicamente significativa. (Aumento del ABC en un 6% (IC del 90% -5, 19) y la $C_{máx}$ disminuyó en un 7% (IC del 90% -19, 6)). En voluntarios sanos a quienes se les administró un comprimido de 80 mg donde el pH gástrico estaba elevado por la dosificación de omeprazol durante 5 días, la exposición al osimertinib no se vio afectada (aumento del ABC y la $C_{máx}$ del 7% y 2%, respectivamente) con el IC del 90% para la relación de la exposición contenida dentro del límite del 80 - 125%.

Distribución:

La media estimada del volumen medio de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}/F) de osimertinib en la población es de 986 l indicando una extensa distribución en el tejido. La unión a proteínas plasmáticas no se pudo medir debido a la inestabilidad, pero en base a las propiedades fisicoquímicas de la unión de osimertinib a las proteínas plasmáticas es probable que sea alto. También se ha demostrado que osimertinib se une de forma covalente a proteínas plasmáticas de la rata y del ser humano, a la albúmina de suero humano y a los hepatocitos de la rata y del ser humano.

Biotransformación:

Los estudios *in vitro* indican que osimertinib es metabolizado predominantemente por el CYP3A4, y CYP3A5. El metabolismo mediado por el CYP3A4 puede ser una vía menor. Pueden existir vías metabólicas alternativas que no han sido completamente caracterizadas. Sobre la base de los estudios *in vitro*, posteriormente se han identificado 2 metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma de especies preclínicas y en seres humanos después de la dosificación oral de osimertinib; AZ7550 demostró un perfil farmacológico similar a **Tagrisso**[®] mientras que AZ5104 demostró una mayor potencia en el EGFR tanto mutante como en el EGFR no mutado. Ambos metabolitos aparecieron en plasma lentamente después de la administración de **Tagrisso**[®] a pacientes, con medianas (min - máx) $t_{máx}$ de 24 (4 - 72) y 24 (6 - 72) horas, respectivamente. En plasma humano, osimertinib original representó el 0,8%, con los 2 metabolitos contribuyendo con un 0,08% y 0,07% de la radioactividad total con la mayoría de la radioactividad estando unida de forma covalente a las proteínas plasmáticas. La media geométrica de exposición a ambos AZ5104 y AZ7550, en base al ABC, fue de aproximadamente el 10% para cada uno ante la exposición a osimertinib en estado de equilibrio.

La vía metabólica principal de osimertinib fue la oxidación y dealquilación. Se observaron por lo menos 12 componentes en las muestras de orina y heces agrupadas en seres humanos con 5 componentes representando > 1% de la dosis, de lo cual osimertinib inalterado, AZ5104 y AZ7550, representaron aproximadamente el 1,9, 6,6 y 2,7% de la dosis mientras que un aducto cisteinil (M21) y un metabolito no conocido (M25) representaron el 1,5% y 1,9% de la dosis, respectivamente.

En base a los estudios *in vitro*, osimertinib es un inhibidor competitivo del CYP3A4/5, pero no del CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1 a concentraciones clínicamente relevantes. En base a los estudios *in vitro*, osimertinib no es un inhibidor de la UGT1A1 y UGT2B7 a concentraciones clínicamente relevantes a nivel hepático. La inhibición intestinal de la UGT1A1 es posible, pero el impacto clínico no se conoce.

Eliminación:

Después de una dosis oral única de 20 mg, el 67,8% de la dosis se recuperó en las heces (1,2% como fármaco original), mientras que el 14,2% de la dosis administrada (0,8% como fármaco original) se encontró en la orina a los 84 días de la obtención de las muestras. Osimertinib inalterado representó aproximadamente el 2% de la eliminación con 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 un sustrato de la OATP1B1 y OATP1B3. *In vitro*, osimertinib no inhibe a OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y MATE2K a concentraciones clínicamente relevantes. Sin embargo, no se pueden excluir las interacciones con, MATE1 y sustratos OCT2.

Efectos de osimertinib sobre la P-gp y la BCRP:

Sobre la base de los estudios *in vitro*, osimertinib es un sustrato de la glicoproteína P y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, *breast cancer resistant protein*), pero es poco probable que osimertinib resulte en 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 P-gp. No se han estudiado las interacciones enzimáticas distintas del CYP3A4 reguladas por el PXR (*Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Poblaciones especiales:

En los análisis de farmacocinética basados en la población (n = 778), no se identificaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición prevista en estado de equilibrio (ABC_{ss}) y la edad del paciente (rango: 21 a 89 años), el sexo, el origen étnico (incluyendo pacientes blancos, asiáticos, japoneses, chinos y no asiáticos no-blancos) y el tabaquismo (n = 24 fumadores actuales, n = 232 ex fumadores). El análisis de FC poblacional indicó que el peso corporal fue una covariable significativa con un cambio de -20% a +30% en el ABC_{ss} de osimertinib esperado a través de un intervalo de peso corporal de 90 kg a 43 kg respectivamente (cuantiles del 95% al 5%) en comparación con el ABC_{ss} para la mediana de peso corporal de 62 kg. Tomando en consideración los extremos del peso corporal, de < 43 kg a > 90 kg, las proporciones del metabolito AZ5104 variaron del 11,8% al 9,6%, mientras que para AZ7550 osciló entre el 12,8% y el 9,9%, respectivamente. Estos cambios en la exposición debidos a las diferencias de peso corporal no se consideraron clínicamente relevantes.

Insuficiencia hepática:

Osimertinib se elimina principalmente a través del hígado, y por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener un aumento de la exposición. No se ha llevado a cabo un estudio de farmacocinética en sujetos con insuficiencia hepática. En base al análisis de farmacocinética poblacional, no hubo relación entre los marcadores de función hepática (ALT, AST, bilirrubina) y la exposición al osimertinib. Como marcador de insuficiencia hepática, la albúmina sérica mostró un efecto sobre la FC de osimertinib. En los estudios clínicos que se realizaron se excluyó a los pacientes con AST o ALT > 2,5 veces el límite superior de normalidad (LSN), o si debida a la enfermedad maligna subyacente, > 5,0 veces el LSN o con una bilirrubina total > 1,5 veces el LSN. En base a un análisis de farmacocinética en 44 pacientes con insuficiencia hepática leve y 330 pacientes con función hepática normal, las exposiciones al osimertinib fueron similares. Hay pocos datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática (*ver Posología y modo de administración*).

Insuficiencia renal:

No se ha llevado a cabo un estudio de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. En base a un análisis de farmacocinética poblacional en 330 pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60 a menos de 90 ml/min), 149 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 a < 60 ml/min), 3 pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr 15 a < 30 ml/min) y 295 pacientes con función renal normal (\geq 90 ml/min), las exposiciones al osimertinib fueron similares. La insuficiencia renal severa puede ejercer influencia sobre la eliminación de los productos farmacéuticos eliminados por vía

hepática. Los pacientes con CLcr menor a 15 ml/min no se incluyeron en los estudios clínicos.

Datos de seguridad preclínica:

Los principales hallazgos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros incluyeron cambios atróficos, inflamatorios y/ o degenerativos que afectan al epitelio de la córnea (acompañados por translucencias y opacidades de la córnea en el examen oftalmológico en perros), tracto GI (incluyendo la lengua), piel y tractos reproductivos de machos y hembras, y cambios secundarios en el bazo. Estos hallazgos se produjeron a concentraciones plasmáticas que estaban por debajo de los observados en los pacientes con la dosis terapéutica de 80 mg. Los hallazgos presentes después de 1 mes de dosificación fueron en gran medida reversibles dentro de 1 mes del cese de la dosificación con la excepción de la recuperación parcial de algunos de los cambios de la córnea.

Los datos no clínicos indican que osimertinib y su metabolito (AZ5104) inhiben el canal h-ERG, y no se puede excluir el efecto de la prolongación del QTc.

Carcinogénesis y mutagénesis:

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con osimertinib. En ensayos *in vitro* e *in vivo* osimertinib no causó daño genético.

Toxicidad reproductiva:

Los cambios degenerativos estaban presentes en los testículos en ratas y perros expuestos a osimertinib durante ≥ 1 mes y después de la exposición a osimertinib durante 3 meses hubo una reducción de la fertilidad de los machos en ratas. Estos hallazgos se observaron a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos patológicos en los testículos observados después de 1 mes de dosificación fueron reversibles en las ratas; sin embargo, no se puede hacer una declaración definitiva sobre la reversibilidad de estas lesiones en los perros.

No se ha realizado un estudio de fertilidad en hembras. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas se observó una mayor incidencia de anestro, degeneración de los cuerpos lúteos en los ovarios y adelgazamiento del epitelio en el útero y la vagina de ratas expuestas a osimertinib durante ≥ 1 mes a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos en los ovarios observados después de 1 mes de dosificación fueron reversibles.

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal modificado en ratas, osimertinib produjo mortalidad embrionaria cuando se administró a ratas preñadas antes de la implantación embrionaria. Estos efectos se observaron a dosis maternalmente toleradas de 20 mg/kg, donde la exposición fue equivalente a la exposición humana a la dosis recomendada de 80 mg diarios (basado en el ABC total). La exposición a dosis de 20 mg/kg y superiores durante la organogénesis causó disminución del peso fetal, pero no produjo efectos adversos sobre la morfología fetal externa o visceral. Cuando osimertinib se administró a ratas hembras preñadas a lo largo de toda la gestación y después durante la lactancia temprana, hubo exposición demostrable a osimertinib y sus metabolitos en las crías lactantes además de una reducción en la supervivencia y bajo crecimiento de las crías (a dosis de 20 mg/kg y superiores).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con **Tagrisso**[®] debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Al considerar el uso de **Tagrisso**[®] como un tratamiento para el CPCNP localmente avanzado o metastásico, es necesario que se determine el estado de la mutación T790M del EGFR. El estado de la mutación T790M del EGFR debe ser determinado por un laboratorio clínico utilizando un método de ensayo validado (*ver Advertencias y precauciones*).

Posología:

La dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez por día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Si se omite una dosis de **Tagrisso®**, la dosis se debe recuperar a menos que la dosis siguiente se deba recibir dentro de las 12 horas.

Tagrisso® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis:

Se puede requerir la interrupción de la dosificación y/ o la reducción de la dosis sobre la base de la seguridad y tolerabilidad individual. Si es necesario realizar una reducción de la dosis, entonces la dosis se debe reducir a 40 mg tomados una vez por día.

Los lineamientos para la reducción de la dosis por reacciones adversas, toxicidades se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Información para el ajuste de la dosis de Tagrisso® por reacciones adversas

| Organo objetivo | Reacción adversa ^a | Modificación de la dosis |
|-----------------|--|---|
| <i>Pulmonar</i> | EPI/ Neumonitis | Discontinuar Tagrisso® de forma permanente |
| <i>Cardíaco</i> | Intervalo QTc mayor de 500 mseg en por lo menos 2 ECG por separado | Suspender Tagrisso® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o hasta la recuperación al valor basal si el QTc basal es mayor o igual a 481 mseg, entonces reiniciar a una dosis reducida (40 mg) |
| | Prolongación del intervalo QTc con signos/ síntomas de arritmia grave | Discontinuar Tagrisso® de forma permanente |
| <i>Otro</i> | Reacción adversa de Grado 3 o superior | Suspender Tagrisso® por hasta 3 semanas |
| | Si la reacción adversa de Grado 3 o superior mejora a Grado 0 – 2 después de la suspensión de Tagrisso® por hasta 3 semanas | Tagrisso® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis inferior (40 mg) |
| | La reacción adversa de Grado 3 o superior no mejora a Grado 0 – 2 después de la suspensión por hasta 3 semanas | Discontinuar Tagrisso® de forma permanente |

^a Nota: La intensidad de los eventos adversos clínicos es calificada en grados por los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI *National Cancer Institute*), versión 4.0.

ECG: Electrocardiogramas; QTc: intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca

Poblaciones especiales:

No se requiere ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, origen étnico y tabaquismo del paciente (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática:

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total < límite superior de normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) entre 1 a 1,5 x LSN o bilirrubina total entre 1,0 a 1,5 x LSN y cualquier AST) pero se debe tener precaución al administrar **Tagrisso®** a estos pacientes. La seguridad y

eficacia de este producto farmacéutico no han sido establecidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Hasta que se disponga de datos adicionales, el uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa no se recomienda (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal:

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa. La seguridad y eficacia de este producto farmacéutico no han sido establecidas en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal [depuración de creatinina (CLcr) < 15 ml/min, calculada por la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con insuficiencia renal severa y en etapa terminal (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de **Tagrisso®** en niños o adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Este producto farmacéutico es para administración oral. El comprimido se debe tragar entero con agua y no se debe aplastar, partir o masticar.

Si el paciente no puede tragar el comprimido, el mismo puede ser dispersado primero en 50 ml de agua no carbonatada. Se debe colocar en el agua, sin aplastar, se agita hasta que se disperse y se ingiere de inmediato. Se debe agregar una mitad adicional en el vaso de agua para asegurarse que no quede ningún residuo y luego se ingiere de inmediato. No se debe agregar ningún otro líquido.

Si se requiere la administración por sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso que el anterior pero utilizando volúmenes de 15 ml para la dispersión inicial y 15 ml para los enjuagues de residuos. Los resultantes 30 ml de líquido se deben administrar de acuerdo con las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con enjuagues de agua apropiados. La dispersión y los residuos se deben administrar dentro de los 30 minutos del agregado de los comprimidos en el agua.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe usar hierba de San Juan (*St. John's wort*) junto con **Tagrisso®** (*ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Determinación del estado de la mutación T790M del EGFR:

Al considerar el uso de **Tagrisso®** como un tratamiento para el CPCNP localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado de la mutación T790M del EGFR. Se debe realizar una prueba validada utilizando ya sea ADN derivado del tumor a partir de una muestra de tejido, o ADN circulante tumor (ADNct) obtenido a partir de una muestra de plasma.

Sólo se deben utilizar pruebas potentes, confiables y sensibles con utilidad demostrada para la determinación del estado de la mutación T790M del ADN derivado del tumor (de una muestra de tejido o de plasma).

La determinación positiva del estado de la mutación T790M utilizando una prueba en base a tejido o en base a plasma (ct DNA), indica la elegibilidad para el tratamiento con **Tagrisso®**. Sin embargo, si se utiliza una prueba en base a ADNct en plasma y el resultado es negativo, es aconsejable el seguimiento con una prueba tisular siempre que sea posible debido a la posibilidad de resultados falsos negativos utilizando una prueba a base de plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

La Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) severa, potencialmente fatal o fatal o las reacciones adversas similares a la EPI (por ej., neumonitis) se han observado en estudios clínicos en pacientes tratados con **Tagrisso**[®]. La mayoría de los casos mejoraron o se resolvieron con la interrupción del tratamiento. Los pacientes con antecedentes médicos de EPI, EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requirieron tratamiento con esteroides o cualquier evidencia de EPI clínicamente activa se excluyeron de los estudios clínicos (*ver Reacciones adversas*).

La Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o las reacciones adversas similares a la EPI (por ej., neumonitis) se informaron en un 2,9% y fueron fatales en un 0,3% de los 1221 pacientes que recibieron **Tagrisso**[®] en los estudios clínicos. La EPI o las reacciones adversas similares a la EPI se informaron en 11/ 411 (2,7%) de los pacientes que recibieron **Tagrisso**[®] en los dos estudios de Fase II, de las cuales 0,7% fueron de Grado 3 o 4 y 1% fueron fatales. La incidencia de EPI fue del 6,2% en pacientes de origen étnico japonés, del 1,2% en pacientes de origen étnico asiático y del 2,4% en pacientes no asiáticos. (*Ver Reacciones adversas*).

Se debe realizar la evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo y/ o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir EPI. El tratamiento con este producto farmacéutico se debe interrumpir a la espera de una investigación de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, **Tagrisso**[®] debe ser discontinuado de forma permanente y se debe iniciar el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Prolongación del intervalo QTc:

En pacientes tratados con **Tagrisso**[®] ocurre prolongación del intervalo QTc. La prolongación del intervalo QTc puede conducir a un mayor riesgo de taquiarritmias ventriculares (por ejemplo, taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade de pointes*)) o muerte súbita. En AURAex o AURA2 no se informaron eventos arrítmicos (*ver Reacciones adversas*). Los pacientes con alteraciones clínicamente importantes en el ritmo y la conducción medidos mediante un electrocardiograma (ECG) en reposo (por ejemplo, intervalo QTc mayor de 470 mseg) fueron excluidos de estos estudios (*ver Reacciones adversas*).

Cuando sea posible, se debe evitar la administración de osimertinib en pacientes con síndrome del QT prolongado congénito. Se debe realizar el monitoreo periódico con electrocardiogramas (ECG) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que se encuentran recibiendo productos farmacéuticos que se sabe que prolongan el intervalo QTc. El tratamiento se debe suspender en los pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en por lo menos 2 ECG separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg o la recuperación del valor basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, luego, reanudar **Tagrisso**[®] a una dosis reducida como se describe en la Tabla 1. Osimertinib se debe discontinuar de forma permanente en pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de los siguientes: taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade de pointes*), taquicardia ventricular polimorfa, signos/síntomas de arritmia grave.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Interacciones de farmacocinética:

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

Principios activos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de osimertinib:

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de fase I de osimertinib es predominantemente a través del CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio de farmacocinética clínica en pacientes, la administración concomitante con 200 mg de itraconazol dos veces por día (un inhibidor potente del CYP3A4) no tuvo un efecto clínicamente

significativo sobre la exposición al osimertinib (el área bajo la curva (ABC) aumentó en un 24% y la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 20 %). Por lo tanto, no es probable que los inhibidores del CYP3A4 puedan afectar a la exposición al osimertinib. No se han identificado otras enzimas catalizadoras.

Principios activos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de osimertinib:

En un estudio de farmacocinética clínica en pacientes, el ABC en estado de equilibrio de osimertinib se redujo en un 78% cuando se administró conjuntamente con rifampicina (600 mg diarios durante 21 días). Del mismo modo, la exposición al metabolito, AZ5104 disminuyó en un 82% para las ABC y un 78% para la $C_{m\acute{a}x}$. Se recomienda evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, rifampicina y carbamazepina) con **Tagrisso**[®]. Los inductores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo) también pueden disminuir la exposición al osimertinib y se deben usar con precaución o evitar cuando sea posible. No hay datos clínicos disponibles para recomendar un ajuste de la dosis de **Tagrisso**[®]. La administración concomitante con hierba de San Juan está contraindicada (ver *Contraindicaciones*).

Efecto de principios activos reductores del ácido gástrico sobre osimertinib:

En un estudio de farmacocinética clínica, la administración concomitante de omeprazol no dio como resultado cambios clínicamente relevantes en las exposiciones de osimertinib. Los agentes que modifican el pH gástrico se pueden administrar concomitantemente con **Tagrisso**[®] sin ninguna restricción.

Principios activos cuya concentración plasmática puede ser alterada por Tagrisso[®]:

Sobre la base de los estudios *in vitro*, osimertinib es un inhibidor competitivo de los transportadores de la BCRP.

En un estudio de FC clínica, la administración concomitante de **Tagrisso**[®] con rosuvastatina (sustrato sensible de la BCRP) aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina en un 35% y 72%, respectivamente. Los pacientes que reciben medicamentos concomitantes con disposición dependiente de la BCRP y un índice terapéutico estrecho deben ser cuidadosamente monitoreados por signos de cambios en la tolerabilidad del medicamento concomitante como consecuencia de la exposición aumentada mientras reciben **Tagrisso**[®] (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

En un estudio de FC clínica, la administración concomitante de **Tagrisso**[®] con simvastatina (sustrato sensible del CYP3A4) disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de simvastatina en un 9% y 23% respectivamente. Estos cambios son pequeños y probablemente no sean de significación clínica. Las interacciones de FC clínica con sustratos del CYP3A4 son poco probables. Las interacciones enzimáticas reguladas por el Receptor X de Pregnano (PXR) que sean diferentes del CYP3A4 no han sido estudiadas. No se puede excluir un riesgo de disminución de la exposición a los anticonceptivos hormonales.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Anticoncepción en hombres y mujeres:

A las mujeres en edad fértil se les debe advertir que deben evitar quedar embarazadas mientras reciben **Tagrisso**[®]. A los pacientes se les debe advertir que además utilicen una anticoncepción eficaz durante los períodos siguientes después de la finalización del tratamiento con este producto farmacéutico: por lo menos 2 meses en las mujeres y 4 meses en los hombres. No se puede excluir un riesgo de disminución de la exposición a los anticonceptivos hormonales.

Embarazo:

No hay o hay una limitada cantidad de datos sobre el uso de osimertinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (letalidad embrionaria, crecimiento fetal reducido y muerte neonatal, ver *Datos de seguridad preclínica*). Sobre la base de su mecanismo de acción y de los datos preclínicos, osimertinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Tagrisso® no se debe administrar durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con osimertinib.

Lactancia:

No se conoce si osimertinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Hay información insuficiente sobre la excreción de osimertinib o sus metabolitos en la leche animal. Sin embargo, osimertinib y sus metabolitos se detectaron en cachorros lactantes y hubo efectos adversos sobre el crecimiento y la supervivencia de los cachorros (*ver Datos de seguridad preclínica*). No se puede excluir un riesgo para los niños lactantes. Durante el tratamiento con **Tagrisso®** se debe discontinuar la lactancia.

Fertilidad:

No hay datos sobre el efecto de **Tagrisso®** en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios en animales han demostrado que osimertinib posee efectos sobre los órganos reproductivos de los machos y hembras y podría alterar la fertilidad (*ver Datos de seguridad preclínica*).

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

Tagrisso® no tiene o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad de **Tagrisso®** reflejan la exposición de 411 pacientes con CPCNP con mutación T790M positiva tratados previamente que recibieron una dosis de 80 mg diarios. Los datos de seguridad comparativos de los estudios clínicos aleatorizados no están disponibles todavía. La mayoría de las reacciones adversas fueron de Grado 1 o 2 en severidad. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (42%) y erupción cutánea (24%). Los eventos adversos de Grado 3 y de Grado 4 a través de ambos estudios fueron del 26% y 1,2%, respectivamente. En los pacientes tratados con 80 mg de **Tagrisso®** una vez por día, las reducciones de las dosis debidas a RAM se produjeron en el 2,2% de los pacientes. La discontinuación debida a reacciones adversas o a parámetros anormales de laboratorio fue del 3,2%.

Lista en tablas de las reacciones adversas

En la Tabla 3 se enumeran las incidencias de reacciones adversas frecuentemente informadas en pacientes que reciben **Tagrisso®**.

Las reacciones adversas medicamentosas están enumeradas de acuerdo con la clase de sistema y órganos (SOC, *system organ class*) del MedDRA. Dentro de cada clase de sistema y órganos, las reacciones adversas medicamentosas están clasificadas por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas medicamentosas se presentan en orden decreciente de seriedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM está basada en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); no conocida (no puede ser estimada de los datos disponibles). En esta sección se incluyen sólo los datos derivados de los estudios completados donde se conoce la exposición del paciente. Los datos en la Tabla 3 son acumulativos de los estudios de extensión AURA (Fase II) y AURA 2; sólo se resumen los eventos en pacientes que recibieron por lo menos una dosis de **Tagrisso®**.

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas informadas en los estudios AURA^a

| SOC del MedDRA | Término del MedDRA | Descriptor CIOMS/ frecuencia global (todos los grados de los CTCAE) ^b | Frecuencia de grado 3 - 4 de los CTCAE |
|---|--|--|--|
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Enfermedad pulmonar intersticial ^c | Frecuente (2,7%) ^d | 0,7% |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | Muy frecuente (42%) | 1% |
| | Estomatitis | Muy frecuente (12%) | 0% |
| Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo | Erupción cutánea ^e | Muy frecuente (41%) | 0,5% |
| | Piel seca ^f | Muy frecuente (31%) | 0% |
| | Paroniquia ^g | Muy frecuente (25%) | 0% |
| | Prurito | Muy frecuente (14%) | 0% |
| Investigaciones (hallazgos basados en los resultados de las pruebas presentados como cambios de grado de los CTCAE) | Disminución del recuento de plaquetas ^h | Muy frecuente (54%) | 1,2% |
| | Disminución de los leucocitos ^h | Muy frecuente (67%) | 1,2% |
| | Disminución de los neutrófilos ^h | Muy frecuente (33%) | 3,4% |

^a Los datos son acumulativos de los estudios de extensión AURA (Fase II) y AURA 2; sólo se resumen los eventos de los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de Tagrisso[®].

^b Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versión 4.0.

^c Incluye casos informados dentro de los términos agrupados: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

^d Se informaron 4 eventos de grado 5 de los CTCAE (fatales).

^e Incluye los casos informados dentro de los términos agrupados para los EA de erupción cutánea: Erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea papular, erupción cutánea pustular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.

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

^g Incluye los casos informados dentro de los términos agrupados: Trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia de uñas, infección de uñas, surcos ungueales, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, paroniquia.

^h Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de los eventos adversos informados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):



En los estudios de Fase II, la incidencia de EPI fue del 6,2% en pacientes de origen étnico japonés, del 1,2% en pacientes de origen étnico asiático no japoneses y del 2,4% en pacientes no asiáticos. La mediana del tiempo hasta el comienzo de la EPI o de reacciones adversas similares a la EPI fue de 2,7 meses (*ver Advertencias y precauciones*). *Prolongación del intervalo QTc:*

De los 411 pacientes en AURAex y AURA2, se halló que un paciente (menos del 1%) tenía un QTc mayor de 500 mseg, y 11 pacientes (2,7%) tenían un aumento del QTc basal mayor de 60 mseg. Un análisis de farmacocinética con **Tagrisso**[®] predijo un aumento dependiente de la concentración en la prolongación del intervalo QTc. En AURAex o AURA2 no se informaron eventos arrítmicos (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

Ancianos:

Del número total de pacientes en los estudios clínicos de osimertinib (N = 411), el 46% tenían 65 años de edad y más, de los cuales el 13% tenían 75 años de edad y más. En comparación con los sujetos más jóvenes (< 65), más sujetos ≥ 65 años de edad tuvieron reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (23% versus 17%). Los tipos de eventos adversos fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes mayores experimentaron más reacciones adversas de Grado 3 o superior en comparación con los pacientes más jóvenes (32% versus 28%). Entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes no se observaron diferencias generales en la eficacia.

SOBREDOSIS:

En los estudios clínicos de Fase I/ II, se trató una cantidad limitada de pacientes con dosis diarias de **Tagrisso**[®] de hasta 240 mg sin toxicidades limitantes de la dosis. En estos estudios, los pacientes que fueron tratados con dosis diarias de **Tagrisso**[®] de 160 mg y 240 mg experimentaron un incremento de la frecuencia y severidad de una cantidad de EA típicos relacionados al EGFR (principalmente diarrea y erupción cutánea) en comparación con la dosis de 80 mg. En seres humanos existe limitada experiencia con sobredosis accidentales. Todos los casos fueron incidentes aislados de pacientes que tomaron una dosis diaria adicional de **Tagrisso**[®] por error, sin ninguna consecuencia clínica resultante.

En el caso de sobredosis con **Tagrisso**[®] no hay un tratamiento específico. En caso de sospecha de sobredosis, **Tagrisso**[®] se debe suspender y se debe iniciar tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES: **Tagrisso**[®] se presenta envasado en cajas que contienen 3 blísteres de 10 comprimidos cada uno.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

País de procedencia: Suecia



Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Tagrisso® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.



anmat

BRUNO MAGNASCO Claudia Andrea
Apoderada y Co Directora Técnica
AstraZeneca Sociedad Anónima
30-50077232-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

(Blister)

**Tagrisso®
Osimertinib 40 mg**

AstraZeneca 

Vía oral

Industria Sueca

Lote N°
Vencimiento:



Tagrisso

**BRUNO MAGNASCO Claudia Andrea
Apoderada y Co Directora Técnica
AstraZeneca Sociedad Anónima
30-50077232-4**



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

(Blister)

**Tagrisso®
Osimertinib 80 mg**

AstraZeneca 

Via oral

Industria Sueca

Lote N°
Vencimiento:



BRUNO MAGNASCO Claudia Andrea
Apoderada y Co Directora Técnica
AstraZeneca Sociedad Anónima
30-50077232-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

(Estuche)

Tagrisso®
Osimertinib 40 mg
Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **Tagrisso® 40 mg** contiene: Osimertinib (como osimertinib mesilato) 40 mg. Excipientes: Manitol; Celulosa microcristalina; Hidroxipropil celulosa de baja sustitución; Estearil fumarato de sodio; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro negro.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

País de procedencia: Suecia

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Tagrisso® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:



AstraZeneca
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

BRUNO MAGNASCO Claudia Andrea
Apoderada y Co Directora Técnica

Página 1 de AstraZeneca Sociedad Anónima
30-50077232-4

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

(Estuche)

Tagrisso®
Osimertinib 80 mg
Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Sueca

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **Tagrisso® 80 mg** contiene: Osimertinib (como osimertinib mesilato) 80 mg. Excipientes: Manitol; Celulosa microcristalina; Hidroxipropil celulosa de baja sustitución; Estearil fumarato de sodio; Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Macrogol 3350; Talco; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro negro

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

País de procedencia: Suecia

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Tagrisso® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:

AstraZeneca
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat

BRUNO MAGNASCO Claudia Andrea
Apoderada y Co Directora Técnica
AstraZeneca Sociedad Anónima
30-50077232-4

Página 1 de 1



29 de junio de 2017

DISPOSICIÓN N° 7144

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58408

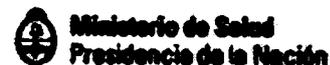
TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000139-16-6

| Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica | Troquel |
|---|----------------|
| OSIMERTINIB 40 mg COMO OSIMERTINIB MESILATO 47,7 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | 647239 |
| OSIMERTINIB 80 mg COMO OSIMERTINIB MESILATO 95,4 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | 647242 |



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 29 DE JUNIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 7144

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58408

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó 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

Titular de especialidad medicinal: ASTRAZENECA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 6534

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TAGRISSO

Nombre Genérico (IFA/s): OSIMERTINIB

Concentración: 80 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

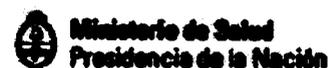
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| OSIMERTINIB 80 mg COMO OSIMERTINIB MESILATO 95,4 mg |

| Excipiente (s) |
|---|
| MANITOL 295 mg NÚCLEO 1 |
| CELULOSA MICROCRISTALINA 75 mg NÚCLEO 1 |
| ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 10 mg NÚCLEO 1 |
| HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 25 mg NÚCLEO 1 |
| DIOXIDO DE TITANIO 4,76 mg CUBIERTA 1 |
| OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,012 mg CUBIERTA 1 |
| TALCO 2,96 mg CUBIERTA 1 |
| OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,18 mg CUBIERTA 1 |
| MACROGOL 3350 4,04 mg CUBIERTA 1 |
| OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,044 mg CUBIERTA 1 |
| ALCOHOL POLIVINILICO 8 mg CUBIERTA 1 |

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS POR ENVASE

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 18 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

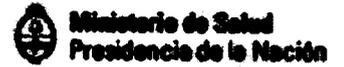
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TAGRISSO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) con mutación positiva T790M del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, epidermal growth factor receptor) localmente avanzado o metastásico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| ASTRAZENECA AB | GÄRTUNAVÄGEN - SE-151 85 | SÖDERTÄLJE | SUECIA (REINO DE SUECIA) |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| ASTRAZENECA AB | GÄRTUNAVÄGEN - SE-151 85 | SÖDERTÄLJE | SUECIA (REINO DE SUECIA) |

c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| ASTRAZENECA AB | GÄRTUNAVÄGEN - SE-151 85 | SÖDERTÄLJE | SUECIA (REINO DE SUECIA) |

d) Control de calidad:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------|-----------|
| ASTRAZENECA S.A. | 9407/15 | ARGERICH 536 | HAEDO - BUENOS AIRES | ARGENTINA |

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

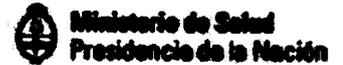
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



País de elaboración: SUECIA (REINO DE SUECIA)

País de origen: SUECIA (REINO DE SUECIA)

País de procedencia del producto: SUECIA (REINO DE SUECIA)

Nombre comercial: TAGRISSO

Nombre Genérico (IFA/s): OSIMERTINIB

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
|--|

| |
|---|
| OSIMERTINIB 40 mg COMO OSIMERTINIB MESILATO 47,7 mg |
|---|

| Excipiente (s) |
|-----------------------|
|-----------------------|

| |
|---|
| MANITOL 147 mg NÚCLEO 1 |
| CELULOSA MICROCRISTALINA 37,5 mg NÚCLEO 1 |
| ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 5 mg NÚCLEO 1 |
| HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 12,5 mg NÚCLEO 1 |
| ALCOHOL POLIVINILICO 5 mg CUBIERTA 1 |
| DIOXIDO DE TITANIO 2,98 mg CUBIERTA 1 |
| MACROGOL 3350 2,53 mg CUBIERTA 1 |
| TALCO 1,85 mg CUBIERTA 1 |
| OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,008 mg CUBIERTA 1 |
| OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,113 mg CUBIERTA 1 |
| OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,028 mg CUBIERTA 1 |

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS POR ENVASE

Presentaciones: 30

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

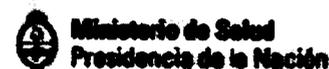
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 18 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TAGRISSO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) con mutación positiva T790M del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, epidermal growth factor receptor) localmente avanzado o metastásico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| ASTRAZENECA AB | GÄRTUNAVÄGEN - SE-151 85 | SÖDERTÄLJE | SUECIA (REINO DE SUECIA) |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| ASTRAZENECA AB | GÄRTUNAVÄGEN - SE-151 85 | SÖDERTÄLJE | SUECIA (REINO DE SUECIA) |

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

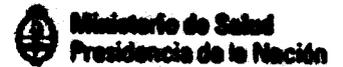
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| ASTRAZENECA AB | GÄRTUNAVÄJEN - SE-151 85 | SÖDERTALJE | SUECIA (REINO DE SUECIA) |

d) Control de calidad:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------|-----------|
| ASTRAZENECA S.A. | 9407/15 | ARGERICH 536 | HAEDO - BUENOS AIRES | ARGENTINA |

País de elaboración: SUECIA (REINO DE SUECIA)

País de origen: SUECIA (REINO DE SUECIA)

País de procedencia del producto: SUECIA (REINO DE SUECIA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000139-16-6



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA