



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-2084-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 27 de Noviembre de 2018

**Referencia:** 1-0047-2000-000392-16-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000392-16-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1°.-** Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 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 OSIMERTINIB TUTEUR y nombre/s genérico/s OSIMERTINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**ARTÍCULO 2°.-** Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 01/06/2018 16:17:05, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 01/06/2018 16:17:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 01/06/2018 16:17:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 01/06/2018 16:17:05.

**ARTÍCULO 3°.-** 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.

**ARTÍCULO 4°.-** Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

**ARTÍCULO 5°.-** Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 22/08/2018 15:07:27 aprobado.

**ARTÍCULO 6°.-** En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

**ARTÍCULO 7°.-** La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

**ARTÍCULO 8°.-** Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000392-16-5**

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.11.27 17:55:48 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Carlos Alberto Chiale**  
**Administrador**  
**Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología**  
**Médica**

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUT  
30716117864  
Date: 2018.11.27 17:58:56 -0300'



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

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

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

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

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

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

**OSIMERTINIB TUTEUR®** se utiliza para tratar a adultos con un tipo de Cáncer de Pulmón que se denomina Cáncer de Pulmón a células no pequeñas. Se utiliza cuando:

- Su prueba es positiva para la mutación T790M (ver *¿Cómo funciona OSIMERTINIB TUTEUR®?*) y
- Padece un cáncer de pulmón avanzado que está empeorando a pesar de los tratamientos previos, que podrían incluir un medicamento que actúa inhibiendo el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

**¿Cómo funciona OSIMERTINIB TUTEUR®?**

Una prueba ha indicado que su cáncer está vinculado a una alteración específica en el gen del EGFR llamada T790M, que se conoce como mutación T790M. Debido a esta mutación, es posible que los medicamentos que bloquean el EGFR ya no funcionen.

**OSIMERTINIB TUTEUR®** actúa sobre T790M y de esa manera puede enlentecer o detener el crecimiento de su Cáncer de Pulmón. También puede ayudar a que se reduzca el tamaño del tumor.

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

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

**No tome OSIMERTINIB TUTEUR®**

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

**Advertencias y Precauciones**

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

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



## **OSIMERTINIB TUTEUR®/OSIMERTINIB 80 mg – Comprimidos recubiertos**

---

- Ha tenido problemas en los ojos.

Si alguno de los casos anteriores es aplicable a usted (o no está seguro), consúltelo 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. (ver ítem 4).

### **Niños y adolescentes**

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

### **Toma de OSIMERTINIB TUTEUR® con otros medicamentos**

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

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

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

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

- Warfarina (utilizada para evitar la formación de coágulos sanguíneos)
- Fenitoína y S-mefenitoína (utilizadas para las convulsiones)
- Alfentanilo, fentanilo y otros analgésicos (utilizados en la anestesia de las operaciones)
- Rosuvastatina (utilizada para reducir el colesterol)
- Anticonceptivos hormonales orales (utilizados para prevenir el embarazo)
- Bosentan (utilizado para el tratamiento la presión arterial pulmonar alta)
- Efavirenz y etravirine (utilizados para el tratamiento de las infecciones por VIH/ SIDA)
- Modafinilo (utilizado para los trastornos del sueño)

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

### **Embarazo (información para las mujeres)**

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si queda embarazada durante el tratamiento, consulte inmediatamente con su médico. Su médico decidirá con usted, si debe seguir tomando **OSIMERTINIB TUTEUR®**.
- No debe quedar embarazada mientras toma este medicamento. Si puede quedar embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces. (ver **Anticoncepción**).
- Consulte a su médico si tiene intención de quedar embarazada después de tomar la última dosis de este medicamento ya que vestigios del medicamento puede permanecer en su organismo (ver **Anticoncepción**).

### **Embarazo (información para los hombres)**



## **OSIMERTINIB TUTEUR®/OSIMERTINIB 80 mg – Comprimidos recubiertos**

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

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

Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

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

Tras la finalización del tratamiento con **OSIMERTINIB TUTEUR®**:

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

### **Lactancia**

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

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **3. ¿Cómo tomar OSIMERTINIB TUTEUR®?**

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

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

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

#### **¿Qué cantidad debe tomar?**

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

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

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

#### **Si toma más OSIMERTINIB TUTEUR® del que debe**

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

#### **Si olvidó tomar OSIMERTINIB TUTEUR®**

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con OSIMERTINIB TUTEUR®**



## **OSIMERTINIB TUTEUR®/OSIMERTINIB 80 mg – Comprimidos recubiertos**

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

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

### **4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de OSIMERTINIB TUTEUR®?**

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

#### **Efectos adversos graves**

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

- Dificultad repentina para respirar junto con tos o fiebre, esto puede ser un signo de inflamación de los pulmones (una afección llamada enfermedad pulmonar intersticial) y en algunos casos puede ser mortal. Su médico podría suspender el tratamiento de **OSIMERTINIB TUTEUR®** si experimenta este efecto adverso. Se trata de un efecto adverso frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Si usted nota los ojos llorosos, sensibilidad a la luz, dolor o enrojecimiento de los ojos o cambios en la visión. Este efecto es poco frecuente: puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas.

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

#### **Otros efectos adversos**

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

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

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

### **5. Sobredosificación con OSIMERTINIB TUTEUR®**

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

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

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

### **6. Conservación de OSIMERTINIB TUTEUR®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.



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

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

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

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

**7. Información adicional de OSIMERTINIB TUTEUR®**

**Composición de OSIMERTINIB TUTEUR®**

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

**Presentación de OSIMERTINIB TUTEUR®**

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

*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofva@tuteur.com.ar](mailto:infofva@tuteur.com.ar) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*

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

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

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

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

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

**CERTIFICADO N°:**

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

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

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

**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



**Firma Digital**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia







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

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

**COMPOSICIÓN**

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

**INDICACIONES**

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

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción**

Osimertinib es un Inhibidor de la tirosín quinasa (TKI). Es un inhibidor irreversible de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que albergan mutaciones sensibilizantes (EGFRm) y mutación T790M de resistencia a los TKI.

**Propiedades farmacodinámicas**

Los estudios *in vitro* han demostrado que Osimertinib tiene una alta potencia y alta actividad inhibitora frente al EGFR en líneas celulares de Cáncer de Pulmón a células no pequeñas (CPCNP) con mutaciones del EGFR clínicamente relevantes y con la mutación T790M (IC<sub>50</sub> aparentes de 6 nM a 54 nM frente a fosfo-EGFR). Esto conduce a inhibición del crecimiento celular, mientras que muestra una actividad significativamente menor frente al EGFR en líneas celulares sin mutación (IC<sub>50</sub> aparentes de 480 nM a 1,8 μM frente a fosfo-EGFR). La administración oral *in vivo* de Osimertinib condujo a reducción del tamaño del tumor en xenoinjertos de CPCNP con EGFRm y T790M, y en modelos transgénicos murinos de Cáncer de Pulmón.

**Electrofisiología cardíaca**

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

**Eficacia clínica y seguridad**

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

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

Todos los pacientes debían tener CPCNP con mutación T790M del EGFR positiva identificada mediante el test de mutación del EGFR Cobas® en un laboratorio central previo a la aleatorización. El estado de la mutación T790M también se analizó utilizando ADNtc extraído de una muestra de plasma tomada durante el screening. El resultado principal de eficacia fue sobrevida libre de progresión (SLP). Medidas adicionales

del resultado de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de respuesta (DdR) y Sobrevida Global (SG).

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

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

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

El estudio 3 demostró una mejora estadísticamente significativa en SLP en pacientes tratados con Osimertinib comparado con quimioterapia. Los resultados de eficacia del estudio 3 se resumen en la **Tabla 1**, y la curva Kaplan-Meier para SLP se muestra en la **Figura 1**. Los datos de SG no estaban maduros en el momento de este análisis inicial de SG.

**Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio 3 de acuerdo con la revisión del investigador**

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

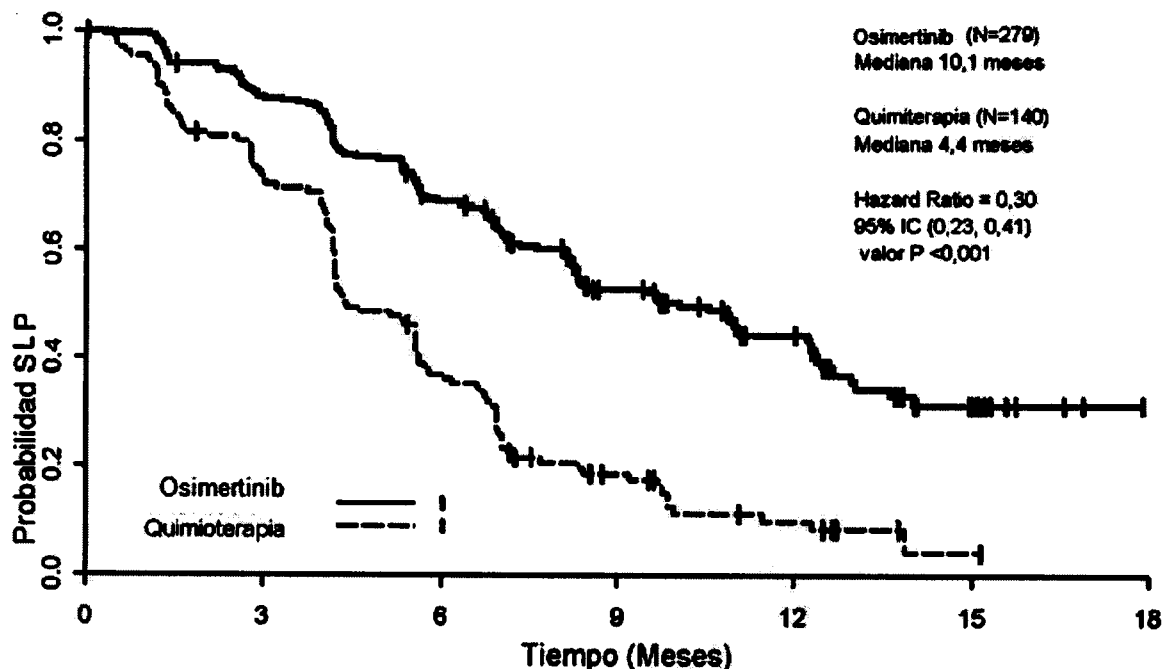
HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable

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

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

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

**Figura 1.** Curvas Kaplan-Meier de Enfermedad Libre de Progresión de acuerdo con la revisión del investigador en estudio 3.



Número en riesgo

Osimertinib	279	240	182	88	50	13	0
Quimioterapia	140	83	44	17	7	1	0

Las marcas cruzadas representan observaciones censuradas

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

Se observaron mejoras clínicamente relevantes en SLP con HR de menos de 0,50 en favor de los pacientes recibiendo Osimertinib comparado con aquellos recibiendo quimioterapia, consistentemente en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluyendo etnia, edad, género, historia de tabaquismo y mutación EGFR (delección del Exón 19 y L858R).

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

Los pacientes con metástasis cerebrales estables asintomáticas que no precisaron esteroides durante al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento en estudio, eran elegibles para ser aleatorizados en el estudio. En la Tabla 2 se resume una revisión RCIE de la eficacia en SNC por RECIST v1.1 en el subgrupo de 116/ 419 (28%) pacientes en los que se identificó presencia de metástasis en SNC en el escáner cerebral basal.

**Tabla 2.** Eficacia en SNC de acuerdo con la revisión RCIE en pacientes con metástasis en SNC en el escáner cerebral basal en el estudio 3.

Parámetros de Eficacia	Osimertinib	Quimioterapia
Tasa Objetiva de Respuesta en SNC <sup>1</sup>		
Tasa de respuesta en SNC % (n/N) (IC 95%)	70% (21/30) (51- 85)	31% (5/16) (11- 59)



Odds ratio (IC 95%); valor p	5,1 (1,4- 21); p= 0,015	
<b>Duración de Respuesta en SNC<sup>2</sup></b>		
Mediana, meses (IC 95%)	8,9 (4,3, NE)	5,7 (NE, NE)
<b>Tasa de control de la enfermedad SNC</b>		
Tasa de control de la enfermedad SNC	87% (65/75) (77- 93)	68% (28/41) (52- 82)
Odds ratio (IC 95%); valor p	3 (1,2- 7,9); p= 0,021	
<b>Sobrevida libre de progresión en SNC<sup>3</sup></b>		
Número de acontecimiento (% madurez)	N=75 19 (25)	N=41 16 (39)
Mediana, meses (IC 95%)	11,7 (10, NC)	5,6 (4,2- 9,7)
HR (IC 95%); valor p	0,32 (0,15- 0,69); p= 0,004	

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

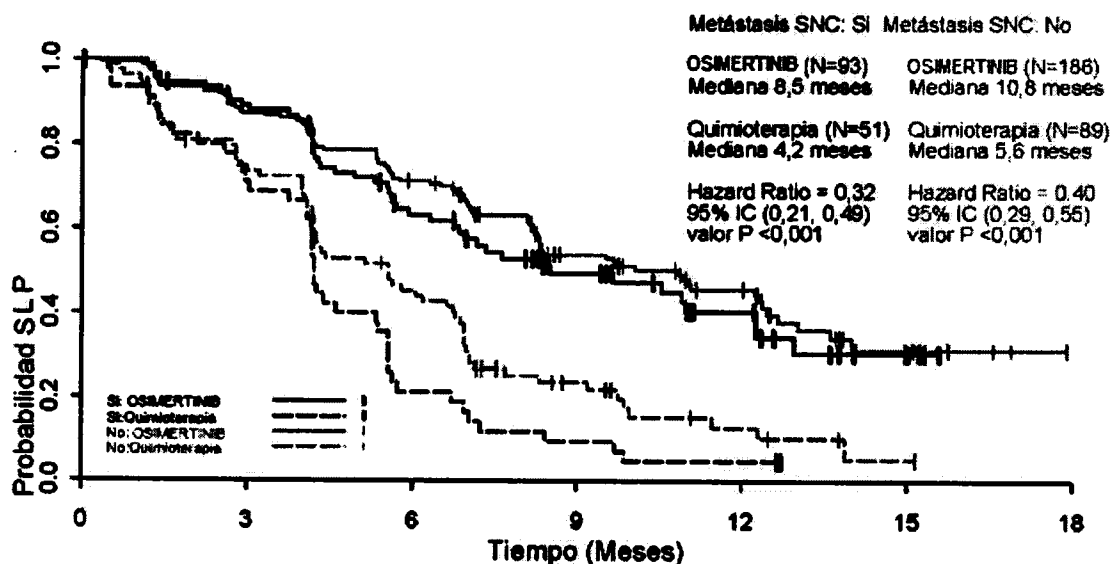
2 Basado solamente en pacientes con respuesta; DdR definida como tiempo desde la primera respuesta documentada (respuesta completa o respuesta parcial) hasta progresión o acontecimiento de fallecimiento; TCE definida como proporción de pacientes con respuesta (respuesta completa o respuesta parcial),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

3 Sobrevida Libre de Progresión SNC determinada por RECIST v1.1 por el CNS RCIE en el análisis del conjunto completo de población (lesiones SNC medibles y no medibles en la basal por RCIE) n=75 para Osimertinib y n=41 para Quimioterapia.

Un HR<1 a favor de Osimertinib.

En el estudio 3 se realizó un análisis predefinido de SLP estratificado en base al estado de la metástasis SNC a la entrada en el estudio y se muestra en la Figura 2.

**Figura 2.** SLP global de acuerdo con la revisión del investigador por el estado de metástasis en SNC a la entrada en el estudio, registro Kaplan-Meier (análisis del conjunto completo) en el estudio 3.



**Número en riesgo**

SI OSMERTINIB	83	80	46	27	14	4	0
SI Quimioterapia	51	32	9	4	2	0	0
No OSMERTINIB	186	180	116	61	36	9	0
No Quimioterapia	89	61	35	13	5	1	0

Las marcas cruzadas representan observaciones censuradas



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

**Resultados Comunicados por el Paciente**

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

**Análisis de los síntomas clave del cáncer de pulmón**

Osimertinib mejoró los síntomas de cáncer de pulmón comunicados por el paciente comparado con la quimioterapia, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en la media del cambio con respecto a la basal, durante todo el periodo de tiempo desde la aleatorización hasta 6 meses para los 5 síntomas principales PRO prespecificados (pérdida de apetito, tos, dolor de pecho, disnea y fatiga) como se muestra en la **Tabla 3**.

**Tabla 3. Modelo Mixto Medidas Repetidas – Síntomas clave de cáncer de pulmón – cambio medio con respecto a la basal en los pacientes con Osimertinib comparado con quimioterapia**

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

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

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

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

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

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

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



visceral extratorácica, incluyendo 39% con metástasis en SNC (identificada por el sitio de la lesión basal del SNC, historia médica y/o cirugía previa y/o radioterapia previa a la metástasis en SNC) y el 29% con metástasis hepática. El 47% de los pacientes presentaban enfermedad ósea metastásica. La mediana de la duración del seguimiento para SLP fue de 12,6 meses.

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

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

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

#### **Datos de eficacia en metástasis en CNS en los estudios Fase 2 (Estudio de cohorte extendido y estudio 2)**

Se realizó una revisión RCIE de eficacia en SNC por RECISTv 1.1 en un subgrupo de 50 (de 411) pacientes identificados por presentar metástasis medible en SNC en un escáner cerebral basal. Se observó una TRO SNC del 54% (27/50 pacientes; IC 95%: 39,3- 68,2), siendo respuestas completas el 12% de estas respuestas. Los estudios clínicos no han sido realizados en pacientes con CPCNP con mutación positiva del EGFR T790M de novo.

#### **FARMACOCINÉTICA**

Se han caracterizado los parámetros farmacocinéticos de Osimertinib en sujetos sanos y en pacientes con CPCNP. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el *clearance* plasmático aparente de Osimertinib es 14,2 l/h, el volumen de distribución aparente es 997 l y la semivida terminal es de aproximadamente 48 horas. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) aumentaron proporcionalmente respecto a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 20 a 240 mg. La administración de Osimertinib una vez al día conduce a una acumulación de aproximadamente 3 veces, notificándose exposiciones en estado estacionario a los 15 días de administración. En el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen típicamente dentro de un rango de 1,6 veces a lo largo del intervalo posológico de 24 horas.

#### **Absorción**

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

#### **Distribución**

El volumen de distribución medio estimado en la población en estado estacionario ( $V_{ee}/F$ ) de Osimertinib es 997 l, lo que indica una amplia distribución en el tejido. *In vitro*, la unión a proteínas plasmáticas es del 94,7% (5,3% libre). También se ha demostrado que Osimertinib se une covalentemente a proteínas plasmáticas de rata y seres humanos, a la albúmina sérica humana y a los hepatocitos de rata y seres humanos.

#### **Metabolismo**

Los estudios *in vitro* indican que Osimertinib se metaboliza fundamentalmente mediante el CYP3A4 y el CYP3A5. Sin embargo, con los datos actuales disponibles no se pueden descartar por completo vías metabólicas alternativas. De acuerdo con los estudios *in vitro*, se han identificado posteriormente 2



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

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

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

#### **Eliminación**

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

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

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

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

De acuerdo con los estudios *in vitro*, Osimertinib es un sustrato de la glucoproteína-P (P-gp) y de la proteína resistente de cáncer de mama (BCRP), aunque es poco probable que dé lugar a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con principios activos a las dosis clínicas. En base a los datos *in vitro*, Osimertinib es un inhibidor de la BCRP y de la P-gp. No han sido estudiadas interacciones enzimáticas reguladas por el Receptor X de Pregnano (PXR) salvo las del CYP3A4.

#### **Farmacocinética poblacional**

En un análisis farmacocinético basado en la población (n=1088), no se identificaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición pronosticada en el estado estacionario ( $AUC_{ss}$ ) y la edad (intervalo: 21 a 91 años), el sexo (65% mujeres), la etnia (incluyendo pacientes blancos, asiáticos, japoneses, chinos y no asiáticos no blancos) y el estado de tabaquismo de los pacientes (n=27 fumadores actuales, n=329 exfumadores). El análisis de FC de población indicó que el peso corporal era una covariable significativa, con una variación de menos del 20% en el  $AUC_{ss}$  de Osimertinib previsto en un intervalo de pesos corporales de entre 89 kg y 43 kg respectivamente (cuantiles del 95% al 5%) al compararse con el  $AUC_{ss}$  de la mediana de peso corporal de 60 kg. Teniendo en consideración los pesos corporales extremos, desde <43 Kg a >89 Kg, las proporciones para el metabolito AZ5104, oscilaron del 11,8% al 9,6%, mientras que para AZ7550 este rango fue del 12,8% al 8,1%, respectivamente. En base al análisis farmacocinético de población, se identificó la albúmina sérica como una covariable significativa con un -15% a +30% de cambio en el  $AUC_{ss}$  de Osimertinib esperado a lo largo del intervalo de albúmina de 29 a 46 g/L de forma respectiva (cuantiles 95% a 5%) cuando se compara con el  $AUC_{ss}$  para la mediana de albúmina basal de 39 g/l. Estos cambios en la exposición debido a las diferencias de peso corporal no se consideran clínicamente relevantes.

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



Osimertinib se elimina fundamentalmente a través del hígado y, por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener aumento de la exposición. No se ha realizado un ensayo farmacocinético en sujetos con insuficiencia hepática. De acuerdo con el análisis de FC de población, no hubo relación entre los marcadores de la función hepática [alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina] y la exposición a Osimertinib. La albúmina sérica, que es un marcador de insuficiencia hepática, no mostró ningún efecto sobre la FC de Osimertinib. Los estudios clínicos que se realizaron excluyeron a los pacientes con AST o ALT >2,5 x límite superior de la normalidad (LSN) o si, debido a la neoplasia maligna subyacente, >5,0 x LSN o con bilirrubina total >1,5 x LSN. En base a los análisis de farmacocinética de 104 pacientes con insuficiencia hepática leve, 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y 972 pacientes con función hepática normal, las exposiciones de Osimertinib fueron similares. No se dispone de datos sobre los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Pacientes con insuficiencia renal**

No se ha realizado un estudio de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con un análisis de farmacocinética de población de 471 pacientes con insuficiencia renal leve [clearance de creatinina (ClCr): 60 a <90 ml/min], 208 pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr: 30 a <60 ml/min), 5 pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr: 15 a <30 ml/min) y 402 pacientes con función renal normal (≥90 ml/min), las exposiciones a Osimertinib fueron similares. La insuficiencia renal grave puede afectar a la eliminación de los medicamentos que se metabolizan a través del hígado. Los pacientes con un ClCr menor de 15 ml/min no fueron incluidos en los ensayos clínicos.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

Al evaluar el uso de **OSIMERTINIB TUTEUR®** como un tratamiento para el CPCNP localmente avanzado o metastásico, es necesario que se determine el estado de la mutación del EGFR T790M usando un método test validado (ver **ADVERTENCIAS**).

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

Si se olvida una dosis de **OSIMERTINIB TUTEUR®**, la dosis se debe compensar, a menos que la siguiente dosis esté prevista dentro de un plazo de 12 horas.

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

**Ajuste de la dosis**

Puede ser necesaria la interrupción y/o reducción de la dosis de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Si es necesaria reducción de la dosis, ésta se debe bajar a 40 mg recibidos una vez al día. En la **Tabla 4** se describen las directrices de reducción de la dosis para toxicidades de reacciones adversas.

**Tabla 4: Información sobre ajustes de la dosis de OSIMERTINIB TUTEUR® por reacciones adversas**

Órgano diana	Reacción adversa*	Modificación de la dosis
Pulmonar	EPI/ neumonitis	Suspender definitivamente <b>OSIMERTINIB TUTEUR®</b>
Cardíaco	Intervalo QTc > 500 ms en al menos 2 ECG independientes	Suspender <b>OSIMERTINIB TUTEUR®</b> hasta que el intervalo QTc sea < 481 ms, o recuperación a la situación basal si el QTc basal es ≥ 481 ms, luego reanudar a una dosis reducida (40 mg)
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave	Suspender definitivamente <b>OSIMERTINIB TUTEUR®</b>
Otros	Reacción adversa de grado ≥ 3	Suspender <b>OSIMERTINIB TUTEUR®</b> durante hasta 3 semanas
	Si la reacción adversa de grado ≥ 3 mejora a grado 0- 2 después de la suspensión de <b>OSIMERTINIB TUTEUR®</b> durante hasta 3 semanas.	<b>OSIMERTINIB TUTEUR®</b> puede reanudarse a la misma dosis (80 mg) o a una dosis inferior (40 mg)







## OSIMERTINIB TUTEUR®/OSIMERTINIB 80 mg- Comprimidos recubiertos

	Reacción adversa de grado $\geq 3$ que no mejora a grado 0- 2 después de la suspensión durante hasta 3 semanas	Suspender definitivamente <b>OSIMERTINIB TUTEUR®</b>
* Nota: La intensidad de los acontecimientos adversos clínicos se clasifico por grados mediante los Criterios de Terminología Común por Acontecimientos adversos (CTCAE) del "National Cancer Institute" (NCI), versión 4.0. EPI: Enfermedad pulmonar intersticial. ECGs: Electrocardiogramas; QTc: Intervalo QT corregido para frecuencia cardíaca.		

### Posología en poblaciones especiales

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos que evalúen de forma específica el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Osimertinib. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  LSN y AST  $\geq$  LSN o bilirrubina total  $\geq 1,0$  a  $1,5 \times$  LSN y cualquier AST) o con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces LSN y cualquier AST), pero se debe tener precaución al administrar **OSIMERTINIB TUTEUR®** a estos pacientes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave. Hasta que se disponga de más datos, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **FARMACOCINÉTICA**).

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Población pediátrica

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

#### Forma de administración

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

Si el paciente no es capaz de tragar el comprimido, éste se puede dispersar primero en 50 ml de agua sin gas. Se debe poner el comprimido en el agua, sin machacar, se debe agitar hasta que esté dispersado y tragar inmediatamente. Se debe añadir otro medio vaso de agua para asegurar que no queden residuos y luego, tragar inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

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

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

### ADVERTENCIAS

#### Evaluación del estado de la mutación del EGFR T790M

Al valorar el uso de Osimertinib como un tratamiento para el CPCNP localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado de la mutación del EGFR T790M. Se debe realizar un test usando, ya sea ADN tumoral obtenido de una muestra de tejido, o ADN tumoral circulante (ADNtc) obtenido a partir de una muestra de plasma.



Sólo se deben usar pruebas robustas, seguras y sensibles, con utilidad demostrada para la determinación del estado de la mutación del T790M a partir del ADN tumoral (a partir de una muestra de tejido o de plasma). La determinación positiva del estado de la mutación del T790M empleando, o bien un test basado en tejido, o bien un test basado en plasma indica la elegibilidad para el tratamiento con Osimertinib. No obstante, si se utiliza un test del ADNtc basado en plasma y el resultado es negativo, es aconsejable el seguimiento con un test tisular, siempre que sea posible, debido a la posibilidad de que se produzcan resultados falsos negativos al usar un test basado en plasma.

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

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

En los ensayos clínicos la EPI o reacciones adversas de tipo EPI (por ejemplo, neumonitis) fueron notificadas en el 3,5% de los 833-pacientes que recibieron Osimertinib, resultando mortal en el 0,6%. La incidencia de EPI fue del 8,2% en pacientes de etnia japonesa, del 1,9% en los de origen asiático y del 2,9% en los no asiáticos (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Con el fin de excluir EPI, se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un empeoramiento inicial agudo y/o inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre). El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir, hasta que se determine el origen de esos síntomas. En el caso de que se diagnostique EPI, Osimertinib debe ser suspendido de forma definitiva y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

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

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

Siempre que sea posible, se debe evitar el uso de Osimertinib en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Se debe realizar el monitoreo periódico con ECG y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas o en aquellos que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QTc. El tratamiento se debe suspender en pacientes que desarrollen un intervalo QTc > 500 ms en al menos 2 ECGs independientes, hasta que el intervalo QTc sea < 481 ms o se recupere el valor basal si el intervalo QTc es  $\geq$  481 ms, luego se debe reiniciar el tratamiento con Osimertinib a una dosis reducida, como se describe en la **Tabla 4**. Osimertinib debe ser suspendido definitivamente en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de lo siguiente: *Torsade de pointes*, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

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

En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI)  $\geq$  10% y un descenso < 50% en el 4,0% (26/655) de los pacientes tratados con Osimertinib con evaluación basal de la FEVI y al menos un seguimiento. En base a los datos disponibles de los ensayos clínicos, no es posible determinar una relación causal entre los efectos en los cambios en la contractilidad cardíaca y Osimertinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y en aquellos con condiciones que pueden afectar la FEVI, se debe considerar el monitoreo cardíaco, incluida una evaluación de la FEVI basal y durante el tratamiento. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar el monitoreo cardíaco incluido la evaluación de la FEVI.

#### **Queratitis**



Se notificó queratitis en el 0,7% (n=6) de los 833 pacientes tratados con Osimertinib en los estudios clínicos. Los pacientes que presenten signos y síntomas que sugieran queratitis ya sea aguda o empeoramiento: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos, deben ser derivados de inmediato a un especialista en oftalmología (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

## **PRECAUCIONES**

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

#### **Interacciones farmacocinéticas**

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

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

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

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

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

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

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

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

De acuerdo con estudios *in vitro*, Osimertinib es un inhibidor competitivo de los transportadores de la BCRP. En un estudio de FC clínica, la coadministración de Osimertinib con rosuvastatina (sustrato sensible de la BCRP) elevó el AUC y la  $C_{máx}$  de rosuvastatina en un 35% y en un 72%, respectivamente. Los pacientes que toman en forma simultánea medicamentos con eliminación dependiente de la BCRP y con un índice terapéutico estrecho deben ser monitoreados estrechamente, en cuanto a signos de modificación de la tolerabilidad de la medicación concomitante, como una consecuencia del aumento de la exposición mientras reciben Osimertinib (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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

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

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

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



De acuerdo con los estudios *in vitro*, Osimertinib es un sustrato de la P-gp y BCRP, aunque es poco probable que dé lugar a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con principios activos a las dosis clínicas. En base a los datos *in vitro*, Osimertinib es un inhibidor de la BCRP y de la P-gp. No han sido estudiadas interacciones enzimáticas reguladas por el PXR salvo las del CYP3A4.

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

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

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

##### **Embarazo**

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

##### **Lactancia**

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

##### **Fertilidad**

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

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

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

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

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

##### **Carcinogénesis y mutagénesis**

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

##### **Toxicidad reproductiva**

Hubo cambios degenerativos presentes en los testículos en ratas y perros expuestos a Osimertinib durante  $\geq 1$  mes y hubo una reducción de la fertilidad masculina en las ratas después de la exposición a Osimertinib durante 3 meses. Estos hallazgos se observaron a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos patológicos en los testículos observados después de 1 mes de tratamiento fueron reversibles en



ratas; no obstante, no se puede realizar una afirmación definitiva sobre la reversibilidad de estas lesiones en perros.

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

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

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

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### ***Estudios en pacientes con CPCNP con mutación T790M del EGFR positiva previamente tratados con TKI del EGFR***

Los datos de seguridad reflejan la exposición a Osimertinib en 690 pacientes con CPCNP con mutación positiva T790M del ERFG, tratados previamente con TKI del EGFR. Estos pacientes recibieron Osimertinib a una dosis de 80 mg al día en un estudio aleatorizado Fase III (estudio 3- segunda línea solamente) y dos estudios de un único brazo (estudio de cohorte extendido y estudio 2) (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). En el estudio 3, la mediana de duración del tratamiento fue de 8,1 meses para los pacientes del brazo Osimertinib (n=279) y de 4,2 meses para los del brazo de quimioterapia (n=136). La mayoría de los pacientes en los estudios Fase 2 agrupados estaban altamente pretratados: el 68% había recibido al menos 2 pautas de tratamiento previos y el 46% había recibido 3 o más líneas previas de tratamiento. Además de tratamiento con EGFR-TKI, aproximadamente dos tercios (63%) de los pacientes habían recibido quimioterapia previa basada en platino. En conjunto, la mediana de duración del tratamiento en el estudio de cohorte extendido y el estudio 2 fue de 13 meses (n=411).-La mayoría de las reacciones adversas fueron grado 1 o 2. Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (44%) y erupción (41%). La incidencia de los acontecimientos adversos grados 3 y 4 en ambos estudios fue del 26% y el 2%, respectivamente. En pacientes tratados con 80 mg de Osimertinib una vez al día, las reducciones de dosis debidas a RAMs se produjeron en el 2,3% de los pacientes. La suspensión por reacciones adversas o anomalías en los parámetros de laboratorio fue del 6,5%.

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

#### **Tabla de reacciones adversas**



Las reacciones adversas han sido asignadas a las categorías de frecuencia de la **Tabla 5** basadas en la incidencia de notificaciones de acontecimientos adversos comparables en un conjunto de datos agrupados de 690 pacientes con mutación T790M del EGFR positiva, previamente tratados, que recibieron Osimertinib a una dosis de 80 mg diarios en el estudio 3, estudio de cohorte extendido y estudio 2.

Las RAMs enumeran de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC las RAMs se ordenan por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada agrupación de frecuencia, estas reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raros ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Esta sección incluye sólo datos obtenidos de estudios terminados en los que se conoce la exposición de los pacientes. La **Tabla 5** resume las reacciones adversas del estudio 2, del estudio de cohorte de extensión (Fase II) y del estudio 3 en pacientes que recibieron al menos una dosis de Osimertinib.

**Tabla 5: Reacciones adversas al medicamento comunicadas en el estudio clínico 2, estudio de cohorte de extensión y estudio 3<sup>a</sup>**

Sistema de Clasificación de órganos	Termino MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia global (CTCAE toso los grados) <sup>b</sup>	Frecuencia CTCAE <sup>c</sup> Grado 3-4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>c</sup>	Frecuentes (3,2%) <sup>d</sup>	1,3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes (44%)	1,0 %
	Estomatitis	Muy frecuentes (15%)	0 %
Trastornos oculares	Queratitis <sup>e</sup>	Poco frecuentes (0,9%)	0 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción <sup>f</sup>	Muy frecuentes (41%)	0,7 %
	Piel seca <sup>g</sup>	Muy frecuentes (29%)	0 %
	Paroniquia <sup>h</sup>	Muy frecuentes (27%)	0 %
	Prurito <sup>i</sup>	Muy frecuentes (15%)	0 %
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QTc <sup>j</sup>	Poco frecuentes (0,7%)	
Hallazgos basados en los resultados de los test presentados como cambios en el grado de los CTCAE	Disminución del recuento de plaquetas <sup>k</sup>	Muy frecuentes (54%)	2,1 %
	Disminución de los leucocitos <sup>k</sup>	Muy frecuentes (66%)	2,4 %
	Disminución de los neutrófilos <sup>k</sup>	Muy frecuentes (32%)	4,3 %

<sup>a</sup> Los datos son acumulados a partir del Fase III (estudio 3) y de los estudios Fase II (estudio de cohorte extendido y estudio 2); sólo se resumen los acontecimientos en pacientes que recibieron al menos una dosis de Osimertinib.

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

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

<sup>d</sup> Se notificaron 4 eventos de grado 5 de los CTCAE (mortales).

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

<sup>f</sup> Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados para los eventos adversos de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.

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

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

<sup>1</sup> Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito parpebral.

<sup>2</sup> Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación QTcF > 500 mseg.

<sup>3</sup> Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los acontecimientos adversos notificados.

**Tabla 6: RAMs en el estudio 3<sup>1</sup>**

SOC en MedDRA	OSIMERTINIB Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia (pemetrexed/cisplatino o pemetrexed/carboplatino) Frecuencia general (N=136)	
	Cualquier Grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
<b>Término Preferente MedDRA</b>				
<b>Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>b,c</sup>	3,6	0,4	0,7	0,7
<b>Trastornos oculares</b>				
Queratitis <sup>d</sup>	1,1	0,0	0,7	0,0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	41	1,1	11	1,5
Estomatitis	15	0,0	15	1,5
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>e</sup>	34	0,7	5,9	0,0
Piel seca <sup>f</sup>	23	0,0	4,4	0,0
Paroniquia <sup>g</sup>	22	0,0	1,5	0,0
Prurito <sup>h</sup>	13	0,0	5,1	0,0
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Prolongación del intervalo QTc <sup>i</sup>	1,4	0,0	0,7	0,0
<b>(Hallazgos basados en los resultados de los test presentados como cambios en el grado de los CTCAE)</b>				
Disminución del recuento de plaquetas <sup>j</sup>	46	0,7	48	7,4
Disminución de los leucocitos <sup>j</sup>	61	1,1	75	5,3
Disminución de los neutrófilos <sup>j</sup>	27	2,2	49	12

<sup>a</sup> Los datos son acumulados a partir del estudio 3; sólo se resumen los acontecimientos en pacientes que recibieron al menos una dosis de Osimertinib.

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

<sup>c</sup> Se notificó 1 evento de grado 5 CTCAE (mortal).

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

<sup>e</sup> Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados para los eventos adversos de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis y dermatitis acneiforme.

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

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

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

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

<sup>j</sup> Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.



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

#### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

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

En los estudios clínicos, la incidencia de EPI fue del 8,2% en los pacientes japoneses, el 1,9% en los de etnia asiática no japoneses y el 2,9% en los no asiáticos. La mediana de tiempo hasta la aparición de EPI o reacciones adversas de tipo EPI fue de 2,8 meses (ver **ADVERTENCIAS**).

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

De los 833 pacientes de los estudio clínicos, tratados con Osimertinib 80 mg, se encontró que el 0,7% de los pacientes (n=6) presentaba un QTc superior a 500 ms, y el 2,9% de los pacientes (n=24) tenían un aumento del QTc basal superior a 60 ms. Un análisis de farmacocinética con Osimertinib predijo un aumento de la prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración. No se notificaron episodios de arritmia en ninguno de dichos estudios clínicos (ver **ADVERTENCIAS** y **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

##### ***Efectos gastrointestinales***

En los estudios clínicos, se notificó diarrea en el 43,5% de los pacientes, de los cuales, el 36,8% fueron grado 1, 5,5% grado 2 y 1,0% grado 3; no se notificaron eventos grado 4 o 5. Se requirió reducción de dosis en el 0,3% de los pacientes e interrupción de la dosis en el 0,7%. Un acontecimiento (0,1%) condujo a la suspensión. En el estudio 3 la mediana del tiempo hasta la aparición de eventos grado 2 fue de 22 días y la mediana de la duración fue de 5,5 días.

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

En el estudio 3 (n=279), el 41% tenía 65 o más años, de los cuales el 15% tenía 75 años o más. En comparación con los sujetos más jóvenes (< 65), más sujetos ≥65 años presentaron reacciones adversas que condujeron a modificaciones (interrupciones o reducciones) de la dosis del medicamento del estudio (5,3% frente al 4,2%). Los tipos de eventos adversos notificados fueron similares con independencia de la edad. Los pacientes de edad avanzada experimentaron más reacciones adversas grado 3 o mayor que los pacientes más jóvenes (5,3% frente al 2,4%). No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes. En el análisis de los estudios Fase II se observó un patrón consistente en los resultados de seguridad y eficacia.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En los ensayos clínicos de Osimertinib, un número limitado de pacientes recibió tratamiento con dosis diarias de hasta 240 mg sin que se detectaran toxicidades limitantes. En estos estudios, los pacientes tratados con dosis diarias de Osimertinib de 160 mg y 240 mg experimentaron un aumento de la frecuencia y gravedad de un número de reacciones adversas típicas inducidas por el TKI del EGFR (fundamentalmente diarrea y erupción cutánea) en comparación con la dosis de 80 mg. Se cuenta con escasa experiencia en relación con las sobredosis accidentales en seres humanos. Todos los casos fueron incidentes aislados de pacientes que tomaron una dosis diaria adicional de Osimertinib por error, sin consecuencias clínicas derivadas. No hay tratamiento específico en caso de sobredosis de Osimertinib. En el caso de una posible sobredosis, se debe interrumpir la administración de Osimertinib, e iniciar un tratamiento sintomático.

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

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

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

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

#### **PRESENTACIÓN**

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

#### **CONSERVACIÓN**





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

---

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**CERTIFICADO N°:**

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

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

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



**firma  
Digital**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia**



**CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113**



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

**RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA**

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

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

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**COMPOSICIÓN**

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

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

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

Lote:

Vencimiento:

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

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

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



**firma**  
*Digital*

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



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

**RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE**

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

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

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**COMPOSICIÓN**

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

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Lote:

Vto:

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

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

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



**firma  
Digital**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
**Presidencia**



**CHIALE Carlos Alberto**  
**CUIL 20120911113**



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

4 de diciembre de 2018

**DISPOSICIÓN N° 2084**

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

**CERTIFICADO N° 58853**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000392-16-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

OSIMERTINIB 80 mg COMO OSIMERTINIB MESILATO 95,39 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

654397



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956

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  
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



Buenos Aires, 27 DE NOVIEMBRE DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 2084**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58853**

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**

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: OSIMERTINIB TUTEUR

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  
(C1087AAJ), CABA

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



porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

OSIMERTINIB 80 mg COMO OSIMERTINIB MESILATO 95,39 mg

**Excipiente (s)**

MANITOL 270 mg NÚCLEO 1  
 CELULOSA MICROCRISTALINA 99,61 mg NÚCLEO 1  
 CROSCARMELOSA SODICA 25 mg NÚCLEO 1  
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO 1  
 ALCOHOL POLIVINILICO 6,07 mg CUBIERTA 1  
 DIOXIDO DE TITANIO 2,7 mg CUBIERTA 1  
 POLIETILENGLICOL 3,08 mg CUBIERTA 1  
 TALCO 2,25 mg CUBIERTA 1  
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,45 mg CUBIERTA 1  
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,45 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: **FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE**

Contenido por envase primario: **FRASCO CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Accesorios: **TAPA CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS**

Contenido por envase secundario: **ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Presentaciones: **30**

Período de vida útil: **24 MESES**

Conservación a temperatura ambiente: **Hasta 25° C**

Otras condiciones de conservación: **No corresponde**

**FORMA RECONSTITUIDA**

Tiempo de conservación: **No corresponde**

Forma de conservación, desde: **No corresponde** Hasta: **No corresponde**

Otras condiciones de conservación: **No corresponde**

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  
(C1087AAJ), CABA

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



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos. Inhibidores de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: OSIMERTINIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) T790M.

**3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S****Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:****a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000392-16-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113