



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-5483-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 19 de Junio de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000816-23-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000816-23-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.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 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.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 OSIXANE 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 LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A .

ARTÍCULO 2º.-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 - 03/04/2024 07:08:18, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 21/05/2024 15:26:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 25/11/2023 14:08:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 25/11/2023 14:08:14.

ARTÍCULO 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.

ARTÍCULO 4º.- 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 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.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 - 03/04/2024 07:08:18 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 03/04/2024 07:08:18 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- 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 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese 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° 1-0047-2000-000816-23-7

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.06.19 19:41:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Osixane
Osimertinib 80 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene Osimertinib 80 mg (como Osimertinib mesilato 95,4 mg); celulosa microcristalina 75 mg; manitol 294,6 mg; hidroxipropil celulosa con baja sustitución 25 mg; estearil fumarato de sodio 10 mg; alcohol polivinílico 5,60 mg; dióxido de titanio 3,50 mg; polietilenglicol 2,80mg; talco 2,10 mg; óxido de hierro rojo 1 mg.

30 comprimidos recubiertos

LOTE Nro:

VENCIMIENTO:

Posología: Ver prospecto adjunto

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43 - Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso



José Luis Cambiaso
Director Técnico

BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**Osixane**
Osimertinib 80 mg
Comprimidos recubiertos

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

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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 dé 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 Osixane y para qué se utiliza
2. Que necesita saber antes de tomar Osixane
3. Cómo tomar Osixane
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar de Osixane
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Osixane y para qué se utiliza.

Osixane contiene el principio activo osimertinib, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la proteína quinasa, que se utilizan para tratar el cáncer. Osixane se utiliza para tratar a adultos con un tipo de cáncer de pulmón llamado "cáncer de pulmón no microcítico". Es probable que su cáncer responda al tratamiento con Osixane si una prueba ha demostrado que su cáncer tiene ciertos cambios (mutaciones) en un gen llamado "EGFR" (receptos del factor de crecimiento epidérmico).

Osixane se le puede prescribir:

- Tras la extirpación completa de su cáncer como tratamiento post quirúrgico (adyuvante) o
- como el primer medicamento que recibe para su cáncer que se ha extendido a otras partes del cuerpo o
- en ciertas circunstancias, si ha recibido anteriormente tratamiento para su cáncer con otros medicamentos inhibidores de la proteína quinasa.

Cómo funciona Osixane

Osixane actúa bloqueando el EGFR y puede ayudar a que su cáncer de pulmón deje de crecer o enlentecer su crecimiento. También puede ayudar a reducir el tamaño del tumor y evitar que el tumor vuelva a aparecer tras la extirpación quirúrgica.

- Si está recibiendo Osixane después de la extirpación completa de su cáncer, significa que su cáncer contenía defectos en el gen EGFR, "deleción del exón 19" o "mutación por sustitución del exón 21".
- Si Osixane es el primer medicamento inhibidor de la proteín quinasa que está tomando, esto significa que su cáncer contiene defectos en el gen EGFR llamado "deleción del exón 19" o "mutaciones de sustitución del exón 21".
- Si su cáncer ha progresado mientras usted estaba siendo tratado con otro medicamento inhibidor de la proteín quinasa, esto significa que su cáncer contiene un gen defectuoso llamado "T790M". Debido a este defecto, es posible otros medicamentos inhibidores de la proteín quinasa ya no funcionen.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Osixane

No tome Osixane si:

- es alérgico (hipersensible) a osimertinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si está tomando Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Osixane.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Osixane si:

- ha padecido de inflamación de sus pulmones (una afección llamada "enfermedad pulmonar intersticial")
- ha tenido alguna vez problemas cardíacos - es posible que su médico quiera mantener un seguimiento estrecho sobre usted.
- ha tenido antecedentes de problemas de los ojos.

Si alguno de los casos anteriores es aplicable a usted (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico 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.
- Tiene descamación grave de la piel.
- tiene latidos cardíacos rápidos o irregulares, mareos, aturdimiento, molestias en el

- pecho, dificultad para respirar y desmayos.
- tiene los ojos llorosos, sensibilidad a la luz, dolor ocular, enrojecimiento de los ojos o cambios en la visión.
- desarrolla fiebre persistente, hematomas o sangrados más fácilmente, aumento del cansancio, piel pálida e infección.

Niños y adolescentes

Osixane no se ha estudiado en niños o adolescentes. No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Toma de Osixane con otros medicamentos

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

Informe a su médico antes de tomar Osixane si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Osixane:

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

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

- Rosuvastatina - utilizada para reducir el colesterol.
- Píldora anticonceptiva hormonal oral - usada para prevenir el embarazo.
- Bosentan - usado para la presión arterial alta en los pulmones.
- Efavirenz y etravirine - usados para el tratamiento de las infecciones VIH/SIDA.
- Modafinilo - usado para los trastornos del sueño.
- Dabigatrán - utilizado para prevenir los coágulos de sangre.
- Digoxina - utilizado para latidos cardíacos irregulares u otros problemas del corazón.
- Aliskireno - utilizado para la tensión arterial alta.

Si usted está tomando alguno de los medicamentos enumerados anteriormente, informe a su médico antes de tomar Osixane. Su médico comentará con usted las opciones de tratamiento adecuadas.

Embarazo - información para las mujeres

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si se queda

embarazada durante el tratamiento, informe inmediatamente a su médico. Su médico decidirá con usted, si debe seguir tomando Osixane.

- Usted no se debe quedar embarazada mientras toma este medicamento. Si usted puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivos eficaces. Consulte a su médico si tiene intención de quedarse embarazada después de tomar la última dosis de este medicamento. Esto es debido a que, algo de medicamento puede permanecer en su cuerpo.

Embarazo - información para los hombres

- Si su pareja se 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.

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

Asimismo, también debe hacer lo siguiente tras la finalización del tratamiento con Osixane:

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Osixane no afecta o no afecta de forma significativa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Osixane

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

Que cantidad debe tomar

La dosis recomendada es un comprimido de 80 mg al día.

Si es necesario, su médico le puede reducir su dosis a un comprimido de 40 mg al día.

Cómo tomar

- Osixane se toma por vía oral. Trague el comprimido entero con agua. No machaque, divida ni mastique el comprimido.
- Tome Osixane cada día a la misma hora.
- Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

Si toma más Osixane del que debe

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

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

Hospital de Niños "DR. Ricardo Gutierrez": (011) 4962-6666/2247

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

Si olvidó tomar Osixane

Si se olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si hay menos de 12 horas hasta su próxima dosis, no tome la dosis olvidada. Tome su siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Osixane

No deje de tomar este medicamento - consulte con su médico primero. Es importante que tome este medicamento todos los días, durante el tiempo que su médico se lo recete.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, a pesar que no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe inmediatamente a su médico si experimenta el siguiente efecto adverso grave:

- 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"). La mayoría de casos se pueden tratar, pero algunos han sido mortales. Su médico podría querer suspender el tratamiento con Osixane si experimenta este efecto adverso. Se trata de un efecto adverso frecuente: esto puede afectar hasta 1 de cada 10 personas.
- Síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que puede aparecer como máculas de aspecto rojizo o manchas circulares, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos; y puede ir acompañado de fiebre y síntomas similares a la gripe. El síndrome de Stevens-Johnson es raro: puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas. No se puede determinar la frecuencia de la necrólisis epidérmica tóxica ya que solo se han notificado casos desde la comercialización.
- Cambios en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del QTc), como latidos rápidos o irregulares, mareos, aturdimiento, molestias en el pecho, falta de aliento y desmayos. Este efecto secundario es poco frecuente: puede afectar a 1 de cada 100 personas.

- Si usted nota los ojos llorosos, sensibilidad a la luz, dolor de ojos, enrojecimiento de los ojos o cambios en la visión. Este efecto es poco frecuente: puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas.
- Un trastorno en la sangre llamado anemia aplásica, en el que la médula ósea deja de producir nuevas células de la sangre - los signos que sugieren este trastorno en la sangre pueden incluir fiebre persistente, moretones o sangrados más fácilmente, aumento del cansancio y una disminución de su capacidad para combatir infecciones. Este efecto adverso es raro: puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas.
- Una afección en la que el corazón al latir no bombea suficiente sangre fuera del corazón tan bien como debería, lo que podría provocar dificultad para respirar, cansancio e hinchazón de los tobillos (sugeres de insuficiencia cardíaca o fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida).

Informe inmediatamente a su médico si nota el efecto adverso grave anterior.

Otros efectos adversos

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

- Diarrea - esta puede aparecer y desaparecer durante el tratamiento. Informe a su médico si su diarrea no desaparece o se agrava.
- Problemas en la piel y las uñas – entre cuyos signos se encuentran dolor, picazón, piel seca, erupción cutánea y enrojecimiento alrededor de las uñas de las manos. Esto es más probable en las áreas expuestas al sol. La aplicación regular de cremas hidratantes en la piel y las uñas puede ayudar con esto. Informe a su médico si sus problemas de la piel o uñas empeoran.
- Estomatitis - Inflamación del revestimiento interno de la boca o la formación de úlceras en la boca.
- Pérdida de apetito
- Reducción en el número de células sanguíneas blancas (leucocitos, linfocitos o neutrófilos).
- Reducción de la cantidad de plaquetas en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar 1 de cada 10 personas)

- Sangrado por la nariz (epistaxis)
- Debilitamiento del cabello (alopecia)
- Ronchas (urticaria)-manchas elevadas que pican en cualquier parte de la piel, que pueden ser de color rosado o rojo y de forma redondeada. Informe a su médico si presenta este efecto adverso.
- Síndrome mano-pie, este puede incluir enrojecimiento, hinchazón, sensación de hormigueo o ardor con agrietamiento de la piel de las palmas de las manos y/o las plantas de los pies.
- Aumento de una sustancia en la sangre llamada creatinina (producida por su cuerpo y eliminada por los riñones).
- Aumento de una sustancia en la sangre llamada creatinfosfoquinasa (una enzima que se libera en la sangre cuando se daña el músculo).

Poco frecuentes (pueden afectar 1 de cada 100 personas)

- Lesiones diana, que son reacciones cutáneas con aspecto de anillos (que sugiere eritema multiforme).
- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel. Esto puede dar la apariencia de moretones o de enrojecimiento de la piel que no pierde el color cuando se presiona (no desaparecen).

Raros (pueden afectar 1 de cada 1.000 personas)

- Inflamación del músculo que puede provocar dolor o debilidad muscular.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento

"Ante cualquier inconveniente con el producto puede 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"

5. Conservación de Osixane

- Mantenga este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que está indicada en el aluminio del blíster y en el envase.
- No use ningún envase que esté dañado o muestre signos de manipulación.
- Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional**Composición de Osixane**

El principio activo es osimertinib (como mesilato). Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene 80 mg de osimertinib.

Los excipientes son: celulosa microcristalina, manitol, hidroxipropil celulosa con baja sustitución, estearil fumarato de sodio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro rojo

Contenido del envase: Estuche conteniendo 3 blísteres de 10 comprimidos recubiertos cada uno

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

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO
ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43 - Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43 - Avellaneda



anmat

Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Osixane
Osimertinib 80 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene Osimertinib 80 mg (como Osimertinib mesilato 95,4 mg); celulosa microcristalina 75 mg; manitol 294,6 mg; hidroxipropil celulosa con baja sustitución 25 mg; estearil fumarato de sodio 10 mg; alcohol polivinílico 5,60 mg; dióxido de titanio 3,50 mg; polietilenglicol 2,80mg; talco 2,10 mg; óxido de hierro rojo 1 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa; código ATC: L01EB04

INDICACIONES

Osixane está indicado en monoterapia para:

- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadio IB-IIIa tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento (EGFR) (delección del exón 19 o sustitución del exón 21(L858R)).
- el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.
- el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva T790M.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

Osimertinib es un Inhibidor de la Tirosin Quinasa (TKI). Es un inhibidor irreversible de los Receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFRs) que albergan mutaciones sensibilizantes (EGFRm) y mutación T790M de resistencia a los TKI.

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 de células no pequeñas (CPCNP) (CI₅₀ aparente de 6 nM a 54 nM contra el fosfo-EGFR). Esto conduce a inhibición del crecimiento celular, mientras que muestra una

actividad significativamente menor contra el EGFR en líneas celulares no mutantes (CI_{50} aparente de 480 nM a 1,8 μ M contra el fosfo-EGFR). La administración oral *in vivo* de Osimertinib condujo a reducción del tamaño del tumor tanto en injertos heterólogos de CPCNP como en modelos de tumor pulmonar en ratones transgénicos con EGFRm y con mutaciones T790M.

Electrofisiología cardiaca

La prolongación potencial del intervalo QTc con osimertinib se evaluó en 210 pacientes que recibieron 80 mg al día de Osimertinib en el estudio AURA2. Se obtuvieron ECGs en serie después de la administración de una dosis única y en el estado de equilibrio para evaluar el efecto de Osimertinib sobre los intervalos QTc.

Un análisis farmacocinético/farmacodinámico predijo una prolongación del intervalo QTc relacionada con el fármaco a la dosis de 80 mg de 14 mseg, con un límite superior de 16 mseg (IC del 90%).

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 14,3 l/h, el volumen de distribución aparente es 918 L y la semivida terminal es de aproximadamente 44 horas. El AUC y la $C_{máx}$ aumentaron proporcionalmente respecto a la dosis a lo largo del intervalo 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 $t_{máx}$ 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 del 90% 67, 73). De acuerdo con un estudio de farmacocinética clínica realizado en pacientes a la dosis de 80 mg, los alimentos no alteran la biodisponibilidad de Osimertinib en un grado clínicamente significativo. Aumento del AUC en un 6% (IC del 90% -5, 19) y disminución de la C_{max} en un 7% (IC del 90% -19, 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_{max} en un 7% y en un 2%, respectivamente) con el IC del 90% para el cociente de la exposición dentro del límite del 80-125%.

Distribución

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

Biotransformación

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 Osixane, 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_{max} 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 y MATE2K a concentraciones plasmáticas 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

De acuerdo con los estudios *in vitro*, Osimertinib es un sustrato de la P (P-gp) y de la proteína resistente al 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.

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético, no se identificaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición pronosticada en el estado estacionario (AUCs) y la edad (intervalo: 25 a 91 años), el sexo (65% mujeres), la etnia, línea de tratamiento y el estado de tabaquismo de los pacientes. El análisis de FC de población indicó que el peso corporal era una covariable significativa, con una variación de menos del 20% en el AUCs de Osimertinib previsto en un intervalo de pesos corporales de entre 88 kg y 43 kg respectivamente (cuantiles del 95% al 5%) al compararse con el AUCs de la mediana de peso corporal de 61 kg. Teniendo en

consideración los pesos corporales extremos, desde <43 kg a >88 kg, las proporciones para el metabolito AZ5104, oscilaron del 11,8% al 9,6%, mientras que para AZ7550 este rango fue del 12,8% al 8,1%, respectivamente. En base al análisis farmacocinético de población, se identificó la albúmina sérica como una covariable significativa con un <30% de cambio en el AUCss 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 AUCss para la mediana de albúmina basal de 39 g/L. Estos cambios en la exposición debido a las diferencias de peso corporal o en la albúmina basal no se consideran clínicamente relevantes.

Insuficiencia hepática

Osimertinib se elimina fundamentalmente a través del hígado. En un ensayo clínico, los pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos avanzados y con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A, valor medio = 5,3, n=7) o insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B, valor medio = 8,2, n=5) no se incrementó la exposición en comparación con pacientes con función hepática normal (n=10), tras una dosis única de 80 mg de Osimertinib. La media geométrica de la proporción (IC 90%) del AUC y Cmax de Osimertinib fue del 63,3% (47,3, 84,5) y 51,4% (36,6, 72,3) en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 68,4% (49,6, 94,2) y 60,7% (41,6, 88,6) en pacientes con insuficiencia hepática moderada; para el metabolito AZ5104, el AUC y Cmax fueron del 66,5% (43,4, 101,9) y 66,3% (45,3, 96,9) en pacientes con insuficiencia hepática leve y del 50,9% (31,7, 81,6) y 44,0% (28,9, 67,1) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con la exposición en pacientes con función hepática normal. De acuerdo con el análisis de FC de población, no hubo relación entre los marcadores de la función hepática (ALT, 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 (ULN) o si, debido a la neoplasia maligna subyacente, >5,0 x ULN o con bilirrubina total >1,5 x ULN. En base a los análisis de farmacocinética de 134 pacientes con insuficiencia hepática leve, 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y 1.216 pacientes con función hepática normal, las exposiciones de Osimertinib fueron similares. No se dispone de datos sobre los pacientes con insuficiencia hepática grave

Insuficiencia renal

No se ha realizado un estudio de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con un análisis de farmacocinética, 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.

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 afectan al epitelio de la córnea (acompañados, en los exámenes oftalmológicos, por translucideces y opacidades corneales en perros), el tracto GI (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 i.v.), 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 ≥ 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 a 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 ausencia de estrógeno, degeneración de los cuerpos lúteos en los ovarios y adelgazamiento epitelial en el útero y la vagina en ratas expuestas a Osimertinib durante ≥ 1 mes a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Los hallazgos en los ovarios observados después de 1 mes de tratamiento fueron reversibles.

En un estudio de fertilidad femenina en ratas, la administración de 20 mg/kg/día de Osimertinib (aproximadamente equivalente a la dosis clínica diaria recomendada de 80 mg) no tuvo efectos en el ciclo estral o en el número de hembras preñadas, pero causó muertes embrionarias tempranas. Estos hallazgos mostraron evidencia de reversibilidad después de 1 mes sin tratamiento.

En un estudio de desarrollo embriofetal modificado en la rata, Osimertinib causó embrioletalidad cuando se administró a ratas gestantes antes de la implantación embrionaria. Estos efectos se observaron a una dosis tolerada por la madre de 20 mg/kg en la que la exposición fue equivalente a la exposición humana a la dosis recomendada de 80 mg al día (basada en el AUC total). La exposición a dosis 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 demostrables en cachorros lactantes más una reducción de la supervivencia de las crías y mal crecimiento de las mismas (a dosis de 20 mg/kg y superiores).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El tratamiento con Osixane se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Al valorar el uso de Osixane, se debe determinar el estado de la mutación del EFGR (en muestras de tejido tumoral para el tratamiento adyuvante y en muestras de tejido tumoral o plasma para el entorno localmente avanzado o metastásico) usando un método de ensayo validado.

Posología

La dosis recomendada es de 80 mg de Osimertinib una vez al día.

Los pacientes en el entorno adyuvante deben recibir tratamiento hasta la recidiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se estudio la duración del tratamiento durante mas de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón locamente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

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

Osixane se puede tomar con o sin alimentos, a la misma hora cada día.

Ajustes 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 reducir a 40 mg tomados una vez al día.

En la Tabla 1 se facilitan directrices de reducción de la dosis para toxicidades de reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para Osixane

Órgano diana	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar</i>	EPI/neumonitis	Suspender definitivamente
<i>Cardiaco</i>	Intervalo QTc superior a 500 mseg en al menos 2 ECG independientes	Suspender Osixane hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 mseg, o recuperación a la situación basal si el QTc basal es igual o superior a 481 mseg, luego reanudar a una dosis reducida (40 mg)
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave	Suspender definitivamente Osixane
<i>Cutáneo</i>	Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica toxica	Suspender definitivamente Osixane
<i>Sangre y sistema linfático</i>	Anemia aplásica	Suspender definitivamente Oxisane
<i>Otros</i>	Reacción adversa de grado 3 o superior	Suspender Osixane durante hasta 3 semanas
	Si la reacción adversa de grado 3 o superior mejora a grado 0-2 después de la suspensión de Osixane durante hasta 3 semanas	Osixane puede reanudarse a la misma dosis (80 mg) o a una dosis inferior (40 mg)
	Reacción adversa de grado 3 o superior que no mejora a grado 0-2 después de la suspensión durante hasta 3 semanas	Suspender definitivamente Osixane

^a Nota: La intensidad de los acontecimientos adversos clínicos se clasificó por grados mediante los Criterios de Terminología común para Acontecimientos Adversos (CTCAE) del "National Cancer Institute" (NCI), versión 4.0.
ECGs: Electrocardiogramas QTc: Intervalo QT corregido para frecuencia cardíaca

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia hepática

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

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 limitados en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con enfermedad renal terminal [aclaramiento de creatinina (AcICr) < 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Osixane 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

La hierba de San Juan no se debe emplear junto con Osixane

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Evaluación del estado de la mutación del EGFR

Al valorar el uso de Osixane como un tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con CPNM, es importante que un estado de mutación de EGFR positivo (delecciones del exón 19 (Ex19del) o mutación por sustitución L858R en el exón 21 (L858R) indique elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar un ensayo validado usando, ya sea ADN tumoral obtenido de una muestra de tejido, o AND tumoral circulante, o muestra quirúrgica.

Al valorar el uso de Osixane como el tratamiento para el CPNM localmente avanzado o metastásico, es importante que se determine el estado positivo de la muestra del EGFR. Se debe realizar un ensayo validado usando, ya sea ADN tumoral obtenido de una muestra de tejido, o AND tumoral circulante (ADNct) obtenido a partir de una muestra de plasma.

La determinación positiva del estado de la mutación del EGFR empleando, o bien un test basado en tejido, o bien un test basado en plasma, indica la elegibilidad para el tratamiento con Osixane. 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.

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

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) graves, potencialmente mortal o mortal o las reacciones adversas similares a la EPI (por ej, neumonitis) se han observado en estudios clínicos 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 fármacos, neumonitis por radiación que precisarán tratamiento con esteroides o cualquier indicio de EPI clínicamente activa, fueron excluidos de los estudios clínicos.

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, pendiente de la investigación de estos síntomas. En el caso de que se diagnostique EPI, Osixane debe ser suspendido de forma definitiva y se iniciará un tratamiento apropiado, según se precise.

Solo se debe considerar la reintroducción de Osixane, después de evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos de cada paciente.

Síndrome de Stevens-Johnson

Raramente se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) asociados con el tratamiento con osimertinib. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas del SJS. Si aparecieran signos o síntomas, el tratamiento con Osixane debe ser suspendido inmediatamente.

Prolongación del intervalo QTc

La prolongación del intervalo QTc se produce en pacientes tratados con osimertinib. La prolongación del intervalo QTc puede producir un aumento del riesgo de taquiarritmias ventriculares (p. ej., torsade de pointes) o muerte súbita. En ensayos clínicos, no se notificaron episodios de arritmia.

Siempre que sea posible, se debe evitar el uso de Osimertinib en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Se debe considerar realizar monitorización periódica con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas o en aquellos que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc. El tratamiento se debe suspender en pacientes que desarrollen un intervalo QTc superior a 500 mseg en al menos 2 ECGs independientes, hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 mseg o se recupere el valor basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, luego reiniciar tratamiento con Osimertinib a una dosis reducida, como se describe en la Tabla 1. Osimertinib debe ser definitivamente suspendido 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) mayores o iguales al 10% y un descenso de menos del 50% en el 3,9%

(35/908) de los pacientes tratados con osimertinib con evaluación basal de la FEVI y al menos un seguimiento. En base a los datos disponibles de los ensayos clínicos, no es posible determinar una relación causal entre los efectos en los cambios en la contractilidad cardiaca y Osixane. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y en aquellos con condiciones que pueden afectar la FEVI, se debe considerar la monitorización cardiaca, incluida una evaluación basal de la FEVI y durante el tratamiento. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la monitorización cardiaca, incluida la evaluación de la FE

Queratitis

En ensayos clínicos se notificó queratitis. 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/o ojos rojos, deben ser derivados de inmediato a un especialista en oftalmología.

Anemia aplásica

Se han notificado casos raros de anemia aplásica, que incluyen casos de muerte, relacionados con el tratamiento con osimertinib. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez, infección y fatiga. Si se desarrollan signos y síntomas sugerentes de anemia aplásica, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción o la suspensión de osimertinib. Se debe suspender el tratamiento con osimertinib en pacientes con anemia aplásica confirmada

Edad y peso corporal

Los pacientes de edad avanzada (>65 años) o los pacientes con peso corporal bajo (<50 kg) pueden tener mayor riesgo de desarrollar acontecimientos de grado 3 o mayor. Se recomienda una monitorización estrecha en estos pacientes

Interacción 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 proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y de la glicoproteína P (P-gp).

Principios activos que podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de Osimertinib

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de Fase I de Osimertinib se produce fundamentalmente mediante CYP3A4 y CYP3A5. En un estudio de farmacocinética clínica llevado a cabo en pacientes, la co-administración 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 área bajo la curva (AUC) aumentó en un 24% y la C_{max} se redujo en un 20%). Por tanto, no es probable que los inhibidores del CYP3A4 afecten a la exposición de Osimertinib. No se han identificado más enzimas catalizadores.

Principios activos que podrían reducir las concentraciones plasmáticas de Osimertinib

En un estudio de farmacocinética clínica 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_{max}. Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina y carbamazepina) con Osixane. Los inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., 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 Osixane. Está contraindicado el uso concomitante de la hierba de San Juan.

Efecto de los principios activos reductores del ácido gástrico sobre Osimertinib

En un estudio de farmacocinética clínica, la co-administración de omeprazol no condujo a cambios clínicamente relevantes en las exposiciones a Osimertinib. Los agentes modificadores del pH gástrico se pueden utilizar simultáneamente con Osixane 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.

La co-administración de osimertinib con rosuvastatina (sustrato sensible de la BCRP) eleva el AUC y la C_{max} de rosuvastatina en un 35% y en un 72%, respectivamente. Los pacientes que toman medicamentos concomitantes con eliminación dependiente de la BCRP y con un índice terapéutico estrecho deben ser monitorizados 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.

La co-administración de Osimertinib con simvastatina (sustrato sensible del CYP3A4) disminuye el AUC y la C_{max} 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 con los sustratos del CYP3A4. No puede excluirse el riesgo de que la exposición a los anticonceptivos hormonales disminuya.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben Osixane. Se debe recomendar a los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante los siguientes periodos después de la finalización del tratamiento con este medicamento: 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). 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 Osixane, a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con Osimertinib.

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 crías. No se puede descartar el riesgo para los lactantes. Se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con Osixane.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de Osixane 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas al medicamento se enumeran de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos (COS) en MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos las reacciones adversas al medicamento 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 reacción adversa 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).

Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA y AURA^a

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Término MedDRA	Descriptor CIOMS / Frecuencia global (CTCAE todos los grados) ^b	Frecuencia de CTCAE ^c grado 3 o mayor a 4
Trastornos metabólicos y nutricionales	Disminución del apetito	Muy frecuente (19%)	1,1%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticia ^c	Frecuentes (3,9%)	1,5%
	Epistaxis	Frecuente (5%)	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (47%)	1,4%
	Estomatitis ^e	Muy frecuente (24%)	0,5%
Trastornos oculares	Queratitis f	Poco frecuente (0,7%)	0,1%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^g	Muy frecuente (45%)	0,7%
	Piel seca	Muy frecuente (32%)	0,1%
	Paroniquia ^a	Muy frecuente (31%)	0,3%
	Prurito ^j	Muy frecuente (17%)	0,1%
	Alopecia	Frecuente (4,6%)	0

	Urticaria	Frecuente(1,9%)	0,1%
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente(1,7%)	0
	Eritema Multiforme k	Poco frecuente (0,3%)	0 %
	Síndrome de Stevens- Johnson ^l	Raro (0,02%)	
	Vasculitis Cutánea ^l	Raro (0,02%)	
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QT c	Poco frecuente (0,8%)	
(Hallazgos basados en los resultados de los tests presentados como cambios en el grado de los CTCAE)	Disminución del recuento de plaquetas ^o	Muy frecuente (53%)	1,2%
	Disminución de los leucocitos ^o	Muy frecuentes (65%)	1,2%
	Disminución de los linfocitos ^o	Muy frecuentes (62%)	6,1%
	Disminución de los neutrófilos ^o	Muy frecuentes (33%)	3,2%
	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente (9%)	0

- a) Los datos son acumulados a partir de los estudios clínicos, sólo se resumen los acontecimientos en pacientes que recibieron al menos una dosis de Osimertinib como tratamiento aleatorizado.
- b) Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute, versión 4.0
- c) Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- d) Se notificaron 5 acontecimientos de grado 5 de los CTCAE (mortales).
- e) Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: Queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.
- f) Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados para los AA de erupción: erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, eritema prurítico, eritema vesicular, eritema folicular, eritema, foliculitis, acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, erosión de la piel.
- g) Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: piel seca, fisuras cutáneas, xerosis, eczema, xeroderma.
- h) Incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados: trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, decoloración de las uñas, pigmentación de las uñas, alteración de las uñas, toxicidad ungueal, distrofia de las uñas, infección de las uñas, estrías en las uñas, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.
- i) Incluye casos notificados dentro de los términos agrupados: prurito, prurito generalizado, prurito parpebral.
- j) Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación QTcF > 500mseg.
- k) Representa la incidencia de los hallazgos de laboratorio, no de los acontecimientos adversos notificados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento

"Ante cualquier inconveniente con el producto puede 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"

SOBREDOSIS

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 de la dosis. 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 AA típicos inducidos 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)4692-6666 / 2247.

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

Contenido del envase

Estuche por 3 blísteres de 10 comprimidos recubiertos cada uno

Conservación

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43 - Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43 - Avellaneda



Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Osixane
Osimertinib 80 mg
Comprimidos recubiertos

LOTE Nro:
VENCIMIENTO:

5 de julio de 2024

DISPOSICIÓN N° 5483

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

CERTIFICADO N° 60187

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000816-23-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

OSIMERTINIB 80 mg COMO OSIMERTINIB MESILATO 95,4 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

678684



**BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139**

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 5 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 5483

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 60187

La Administradora 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: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7143

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: OSIXANE

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)
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 10 mg NÚCLEO 1
MANITOL 294,6 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 75 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 25 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 2,8 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,5 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,1 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 1 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 5,6 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: BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE POR 3 BLISTERS POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C

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
(C1087AAI), CABA

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EB04

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Osixane está indicado en monoterapia para: -el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadio IB-IIIa tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento (EGFR) (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21(L858R)). -el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. -el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva 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
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2022-9084	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2022-9084	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	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
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2022-9084	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000816-23-7



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

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