



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-82521421-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-82521421-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XILCATOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg; aprobada por Certificado N° 59.380.

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

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

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XILCATOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2022-88872657-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-88872554-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-88872423-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-88872307-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-88872185-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-88872068-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-88871752-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-88871897-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.380, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2022-82521421-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg
Comprimidos

Vía de administración oral
Venta bajo receta archivada
Industria Española

Lea esta guía de **XILCATOR®** detenidamente antes de empezar a utilizar 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 solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

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

XILCATOR® es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo Everolimus. Everolimus reduce el aporte de sangre al tumor, y retrasa el crecimiento y la diseminación de las células del cáncer.

XILCATOR® se utiliza para tratar a pacientes adultos con:

- Cáncer de Mama avanzado con receptores hormonales positivos en mujeres posmenopáusicas, después de otros tratamientos (llamados "inhibidores de la aromatasa no esteroideos") que ya no mantienen la enfermedad bajo control. Se administra junto con un medicamento llamado exemestano, un inhibidor esteroideo de la aromatasa, que se utiliza como terapia hormonal contra el cáncer.
- Tumores Neuroendócrinos avanzados que se originan en el estómago, los intestinos, los pulmones o el páncreas. Se administra si los tumores no son operables y no producen un exceso de hormonas específicas o bien otras sustancias naturales relacionadas.
- Cáncer de Riñón avanzado (Carcinoma de Células Renales avanzado) cuando otros tratamientos (terapia dirigida a VEGF) no han ayudado a evitar la progresión de la enfermedad.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar XILCATOR®?

XILCATOR® será recetado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones del médico. Pueden ser diferentes de la información general contenida en esta guía. Si tiene dudas sobre **XILCATOR®** o sobre el motivo por el que le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

No tome XILCATOR®:

Si es alérgico (hipersensible) a Everolimus, a sustancias relacionadas con Everolimus como sirolimus o temsirolimus, o a cualquiera de los demás componentes de **XILCATOR®** (ver ítem 7).

Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **XILCATOR®**:

- Si tiene problemas hepáticos o ha tenido alguna enfermedad que puede haber afectado su hígado. En este caso, su médico puede prescribirle una dosis diferente de **XILCATOR®**

- Si tiene diabetes (alto nivel de azúcar en la sangre). Everolimus puede aumentar los niveles de azúcar en la sangre y empeorar la diabetes mellitus. Esto puede hacer que necesite tratamiento con insulina y/o con medicamentos antidiabéticos orales. Informe a su médico si nota que tiene una sed excesiva o si orina con mayor frecuencia.
- Si necesita que le administren una vacuna mientras está tomando **XILCATOR®**.
- Si tiene niveles altos de colesterol. Everolimus puede aumentar el colesterol y/u otras grasas de la sangre.
- Si tuvo recientemente una operación quirúrgica importante o si tiene todavía una herida no cicatrizada después de una operación quirúrgica. Everolimus puede aumentar el riesgo de problemas con la cicatrización de heridas.
- Si tiene alguna infección. Puede ser necesario realizar un tratamiento para controlar la infección antes de iniciar el tratamiento con **XILCATOR®**.
- Si previamente tuvo hepatitis B, dado que puede reactivarse durante el tratamiento con **XILCATOR®** (ver **ítem 4**).
- Se ha recibido o está a punto de recibir radioterapia.

XILCATOR® también puede:

- Debilitar su sistema inmunitario. Por lo tanto, tiene mayor riesgo de tener una infección mientras toma **XILCATOR®**. Si tiene fiebre u otros signos de una infección, consulte a su médico. Algunas infecciones pueden ser graves y tener consecuencias mortales.
- Afectar la función renal. Por lo tanto, su médico controlará su función renal mientras está tomando **XILCATOR®**.
- Causar dificultad para respirar, tos y fiebre.
- Causar la aparición de úlceras y llagas en la boca. Su médico puede necesitar interrumpir o finalizar el tratamiento con **XILCATOR®**. Puede necesitar tratamiento con un enjuague bucal, gel u otros productos. Algunos enjuagues y geles pueden empeorar las úlceras, así que no pruebe ninguno sin consultarlo primero con su médico. Su médico puede reiniciar el tratamiento con **XILCATOR®** a la misma dosis o a una dosis más baja.
- Causar complicaciones de la radioterapia. Se han observado complicaciones graves de la radioterapia (tales como dificultad para respirar, náuseas, diarrea, erupción en la piel y dolor en la boca, encías y garganta), incluyendo casos mortales, en algunos pacientes que estaban tomando Everolimus al mismo tiempo que recibían radioterapia o que estaban tomando Everolimus poco después de haber recibido radioterapia. También se ha notificado el denominado síndrome de recuerdo de la radiación (que se presenta con enrojecimiento de la piel o inflamación de los pulmones en el lugar de la radioterapia previa) en pacientes que habían recibido radioterapia en el pasado.
- Informe a su médico si está previsto que reciba radioterapia próximamente, o si ha recibido radioterapia anteriormente.

Informe a su médico si presenta estos síntomas.

Durante el tratamiento le van a realizar análisis de sangre periódicamente. Estos análisis determinarán la cantidad de células en la sangre (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) para comprobar si Everolimus está ejerciendo un efecto no deseado sobre éstas. También le realizarán análisis de sangre para controlar la función renal (nivel de creatinina), la función hepática (nivel de transaminasas) y los niveles de azúcar (glucemia) y colesterol en la sangre. Estas pruebas se realizan ya que pueden verse afectadas por el tratamiento con Everolimus.

Niños y adolescentes

No se debe administrar **XILCATOR®** a niños o adolescentes (menores de 18 años).

Otros medicamentos y **XILCATOR®**

Everolimus puede afectar la forma cómo actúan otros medicamentos. Si está tomando otros medicamentos al mismo tiempo que Everolimus, su médico puede cambiar la dosis de **XILCATOR®** o de los otros medicamentos.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Everolimus:

- Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol u otros antifúngicos (utilizados para tratar las infecciones por hongos).
- Claritromicina, telitromicina o eritromicina (utilizados para tratar las infecciones bacterianas).
- Ritonavir u otros medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH/SIDA.
- Verapamilo o diltiazem (utilizados para tratar problemas cardíacos o presión arterial alta).
- Dronedarona (utilizado para ayudar a regular el latido del corazón).
- Ciclosporina (utilizado para prevenir que el cuerpo rechace los órganos trasplantados).
- Imatinib (utilizado para inhibir el crecimiento de células anormales).
- Ramipril u otros inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (utilizados para tratar la presión arterial elevada u otros problemas cardiovasculares).
- Nefasodona (utilizado para tratar la depresión).
- Cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el manejo de las crisis epilépticas).

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Everolimus:

- Rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis).
- Efavirenz o nevirapina (utilizados para tratar la infección por VIH/SIDA)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (producto a base de hierbas utilizado para tratar la depresión y otras afecciones).
- Dexametasona (corticosteroide utilizado para tratar una amplia variedad de situaciones incluyendo problemas inflamatorios o inmunes).
- Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital u otros antiepilépticos (utilizados para controlar las convulsiones).

Deberá evitarse el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con **XILCATOR®**. Si está tomando alguno de ellos, su médico puede prescribirle un medicamento diferente, o puede cambiar su dosis de **XILCATOR®**.

Toma de **XILCATOR® con alimentos y bebidas**

Debe tomar **XILCATOR®** a la misma hora cada día, siempre con las comidas o bien siempre en ayuno. No coma pomelo ni beba jugo de pomelo mientras esté tomando **XILCATOR®**. Puede aumentar la cantidad de Everolimus en la sangre, posiblemente a un nivel perjudicial.

Embarazo, fertilidad y lactancia

Embarazo

Everolimus puede causar daño al feto y no se recomienda el tratamiento con **XILCATOR®** durante el embarazo. Informe a su médico si está embarazada o piensa que puede estarlo.

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizarlo. Si, a pesar de estas medidas, cree que puede estar embarazada, consulte con su médico antes de tomar más **XILCATOR®**.

Lactancia

Everolimus puede causar daño al bebé lactante. No debe amamantar durante el tratamiento y durante las 2 semanas siguientes a la última dosis de **XILCATOR®**. Informe a su médico si está amamantando.

Fertilidad femenina

En algunas pacientes tratadas con Everolimus se ha observado ausencia de períodos menstruales (amenorrea secundaria).

Everolimus puede tener un impacto sobre la fertilidad femenina. Informe a su médico si desea quedar embarazada en el futuro.

Fertilidad masculina

Everolimus puede afectar la fertilidad del hombre. Consulte con su médico si quiere ser padre.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente muy cansado (la fatiga es un efecto adverso muy frecuente) tenga especial cuidado cuando conduzca vehículos o utilice máquinas.

XILCATOR® contiene lactosa

XILCATOR® contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que presenta una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo utilizar XILCATOR®?

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

La dosis recomendada es de 10 mg, una vez al día. Su médico le informará cuántos comprimidos de **XILCATOR®** debe tomar.

Si tiene problemas hepáticos, su médico puede empezar el tratamiento con una dosis más baja de **XILCATOR®** (2,5 mg; 5 mg o 7,5 mg al día).

Si presenta algunos efectos adversos mientras está tomando **XILCATOR®** (ver *ítem 4*), su médico puede disminuir la dosis que toma o interrumpir el tratamiento durante un breve período de tiempo o definitivamente.

Tome **XILCATOR®** una vez al día, a la misma hora, siempre con comida o siempre en ayunas.

Trague el(los) comprimido(s) enteros con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturrarse.

Si toma más XILCATOR® del que debe

Si ha tomado más **XILCATOR®** de lo que corresponde o si alguien tomó sus comprimidos de forma accidental, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente (ver *ítem 5*). Lleve el envase y esta guía para que el médico conozca qué es lo que ha tomado. Puede ser necesario tratamiento urgente.

Si olvidó tomar XILCATOR®

Si ha olvidado una dosis, tome la próxima a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con XILCATOR®

No interrumpa el tratamiento con **XILCATOR®** a menos que se lo indique 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 XILCATOR®?

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

INTERRUMPA el tratamiento con **XILCATOR®** y busque ayuda médica inmediatamente si usted presenta alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica:

- Dificultad para respirar o tragar.
- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- Picazón intensa de la piel, con erupción de color rojo o bultos en la piel.

Los efectos adversos graves de Everolimus incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Aumento de la temperatura, escalofríos (signos de infección).

- Fiebre, tos, dificultad para respirar (signos de inflamación del pulmón, también conocida como neumonitis).

Efectos adversos frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- Sed excesiva, elevada eliminación de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (signos de diabetes).
- Sangrado (hemorragia), por ejemplo, en la pared intestinal.
- Disminución importante de la eliminación de orina (signo de insuficiencia renal).

Efectos adversos poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- Fiebre, erupción en la piel, dolor e inflamación en las articulaciones, así como cansancio, pérdida de apetito, náuseas, ictericia (color amarillento de la piel), dolor en la parte superior derecha del abdomen, heces de color claro, orina oscura (pueden ser signos de una reactivación de la hepatitis B).
- Sensación de falta de aire al respirar, dificultad para respirar al acostarse, hinchazón de los pies o piernas (signos de insuficiencia cardíaca).
- Hinchazón y/o dolor en una de las piernas, normalmente en la pantorrilla, enrojecimiento o calor en la piel en el área afectada (signos de bloqueo de una vena en las piernas causado por un coágulo en la sangre).
- Inicio repentino de dificultad para respirar, dolor en el pecho o tos con sangre (signos potenciales de embolismo pulmonar, una situación que aparece cuando se bloquean una o más arterias en los pulmones).
- Disminución importante en la eliminación de orina, hinchazón en las piernas, confusión, dolor en la espalda (signos de insuficiencia renal repentina).
- Erupción, picazón, granos, dificultad para respirar o tragar, mareo (signos de una reacción alérgica grave, también conocida como hipersensibilidad).

Efectos adversos raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- Dificultad para respirar o respiración rápida (signos de síndrome de distrés respiratorio).

Si presenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico inmediatamente ya que podrían tener consecuencias muy serias.

Otros posibles efectos adversos de Everolimus incluyen:

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

- Nivel alto de azúcar en la sangre (hiperglucemia)
- Pérdida de apetito
- Alteración del gusto (disgeusia)
- Dolor de cabeza
- Sangrado nasal (epistaxis)
- Tos
- Úlceras en la boca
- Náuseas
- Diarrea
- Erupción en la piel
- Picazón (prurito)
- Debilidad o cansancio
- Cansancio, dificultad para respirar, mareo, palidez de la piel (signos de nivel bajo de glóbulos rojos, también conocido como anemia)
- Hinchazón de los brazos, manos, pies, tobillos u otras partes del cuerpo (signos de edema)
- Pérdida de peso
- Nivel alto de colesterol en la sangre (hipercolesterolemia)

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- Sangrado espontáneo o hematomas (signos de nivel bajo de plaquetas, también conocido como trombocitopenia)
- Dificultad para respirar (disnea)
- Sed, baja eliminación de orina, orina oscura, piel seca enrojecida, irritabilidad (signos de deshidratación)

- Problemas para dormir (insomnio)
- Dolor de cabeza, mareo (signos de presión arterial alta, también conocido como hipertensión arterial)
- Fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca debidas a infecciones (signos de nivel bajo de glóbulos blancos, también conocido como leucopenia, linfopenia y/o neutropenia)
- Fiebre
- Inflamación de la mucosa interna de la boca, estómago, intestino
- Boca seca
- Malestar en el estómago (dispepsia)
- Vómitos
- Dificultad para tragar (disfagia)
- Dolor abdominal
- Acné
- Erupción y dolor en las palmas de las manos o las plantas de los pies (síndrome mano-pie)
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Dolor articular
- Dolor en la boca
- Alteraciones en la menstruación como períodos irregulares
- Nivel alto de lípidos en la sangre (hiperlipidemia, aumento de triglicéridos)
- Nivel bajo de potasio en la sangre (hipopotasemia)
- Nivel bajo de fosfato en la sangre (hipofosfatemia)
- Nivel bajo de calcio en la sangre (hipocalcemia)
- Piel seca, exfoliación de la piel, lesiones en la piel
- Alteraciones en las uñas, ruptura de las uñas
- Pérdida de pelo leve
- Análisis de la función hepática alterados (aumento de alanina y aspartato aminotransferasa)
- Análisis de la función renal alterados (aumento de creatinina en sangre)
- Hinchazón del párpado
- Proteínas en la orina

Poco frecuentes (*puede afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- Debilidad, sangrado espontáneo o hematomas e infecciones frecuentes con signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (signos de nivel bajo de células en la sangre, también conocido como pancitopenia)
- Pérdida del sentido del gusto (ageusia)
- Tos con sangre (hemoptisis)
- Ausencia de períodos menstruales (amenorrea)
- Eliminación de orina de forma más frecuente durante el día
- Dolor en el pecho
- Cicatrización anormal de las heridas
- Sofocos
- Lagrimeo con picazón y enrojecimiento, ojo rosado o rojo (conjuntivitis)

Raras (*puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- Cansancio, dificultad para respirar, mareo, palidez en la piel (signos de nivel bajo de glóbulos rojos, posiblemente debido a un tipo de anemia denominada aplasia eritrocitaria pura)
- Hinchazón de la cara, alrededor de los ojos, boca y la mucosa interior de la boca y/o garganta, así como la lengua, y dificultad para respirar o tragar (también conocido como angioedema), pueden ser signos de una reacción alérgica

Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- Reacción en el lugar donde recibió radioterapia anteriormente (por ejemplo, enrojecimiento de la piel o inflamación de los pulmones) (denominado síndrome de recuerdo de la radiación)
- Empeoramiento de los efectos adversos de la radioterapia

Si estos efectos adversos empeoran, informe a su médico. La mayoría de los efectos adversos son de leves a moderados y generalmente desaparecen si se interrumpe el tratamiento durante unos pocos días.

Si presenta cualquier otro efecto adverso, informe a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en esta guía.

5. Sobredosificación con XILCATOR®

La experiencia con sobredosis notificada en humanos es muy limitada. En todos los casos de sobredosificación se deben tomar medidas generales de soporte.

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

6. Conservación de XILCATOR®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura menor a 30°C en su envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

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

Abrir el blíster justo antes de tomar el/los comprimidos.

No utilice **XILCATOR®** si observa indicios visibles de deterioro o signos de manipulación indebida del medicamento.

7. Información adicional de XILCATOR®

Composición de XILCATOR®

- El principio activo es Everolimus. Cada comprimido contiene 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de Everolimus.

- Los demás componentes son: Lactosa anhidra, Crospovidona, Hipromelosa (E-5), Estearato de magnesio y Butilhidroxitolueno (E321).

Presentación de XILCATOR®

XILCATOR®/ EVEROLIMUS 2,5 mg: Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

XILCATOR®/ EVEROLIMUS 5 mg: Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

XILCATOR®/ EVEROLIMUS 10 mg: Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273,

email: infofvq@tuteur.com.aro 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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.380



XILCATOR®/EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg – Comprimidos

Elaborado en: ARDENAM PAMPLONA, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España.

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

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT
Página 8 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-82521421 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.25 09:41:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.25 09:41:29 -03:00

XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg
Comprimidos

Vía de administración oral
Venta bajo receta archivada
Industria Española

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XILCATOR® 2,5 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Crospovidona, Hipromelosa (E-5), Estearato de magnesio y Butilhidroxitolueno (E321).

Cada comprimido de **XILCATOR® 5 mg** contiene: Everolimus 5 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Crospovidona, Hipromelosa (E-5), Estearato de magnesio y Butilhidroxitolueno (E321).

Cada comprimido de **XILCATOR® 10 mg** contiene: Everolimus 10 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Crospovidona, Hipromelosa (E-5), Estearato de magnesio y Butilhidroxitolueno (E321).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa.

Código ATC: L01XE10

INDICACIONES

Cáncer de Mama avanzado con receptores hormonales positivos

XILCATOR® está indicado para el tratamiento del Cáncer de Mama avanzado con receptores hormonales positivos, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres posmenopáusicas sin enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión de un tratamiento con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

Tumores Neuroendócrinos de origen pancreático

XILCATOR® está indicado para el tratamiento de Tumores Neuroendócrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

Tumores Neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

XILCATOR® está indicado para el tratamiento de Tumores Neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar, no resecables o metastásicos, bien diferenciados (grado 1 o 2) y no funcionantes, en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

Carcinoma de Células Renales

XILCATOR® está indicado para el tratamiento de pacientes con Carcinoma de Células Renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de rapamicina en los mamíferos). La mTOR es una serina-treonina quinasa clave, cuya actividad está disregulada en diferentes cánceres humanos. Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR 1 (mTORC1). La inhibición de la vía de señales mTORC1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión 4E al factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Se cree que la S6K1 fosforila el dominio de activación 1 del receptor estrogénico, que es responsable de la activación del receptor independiente del ligando. Everolimus reduce los niveles del VEGF, que potencia los procesos angiogénicos del tumor. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT

proliferación de las células tumorales, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glucólisis en tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de Mama avanzado con receptores hormonales positivos

El Estudio clínico 1, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico Fase III de Everolimus + exemestano frente a placebo + exemestano, fue realizado en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado con receptores estrógenicos positivos, HER2/neu negativo con recurrencia o progresión luego de una terapia con letrozol o anastrozol. La aleatorización fue estratificada por sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa y por la presencia de metástasis viscerales. La sensibilidad a la terapia hormonal previa fue definida como (1) beneficio clínico documentado (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable ≥ 24 semanas) de al menos una terapia hormonal previa en un estadio avanzado o (2) en al menos 24 meses de terapia hormonal adyuvante previa a la recurrencia.

El criterio de valoración primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) según evaluación del investigador (radiología local). Los análisis de soporte de la SLP se basaron en una revisión radiológica central independiente.

Los criterios de valoración secundarios incluyeron sobrevida global (SG), tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de beneficio clínico, seguridad, cambio en la calidad de vida (CdV) y deterioro de ECOG PS (estado de rendimiento del *Eastern Cooperative Oncology Group*).

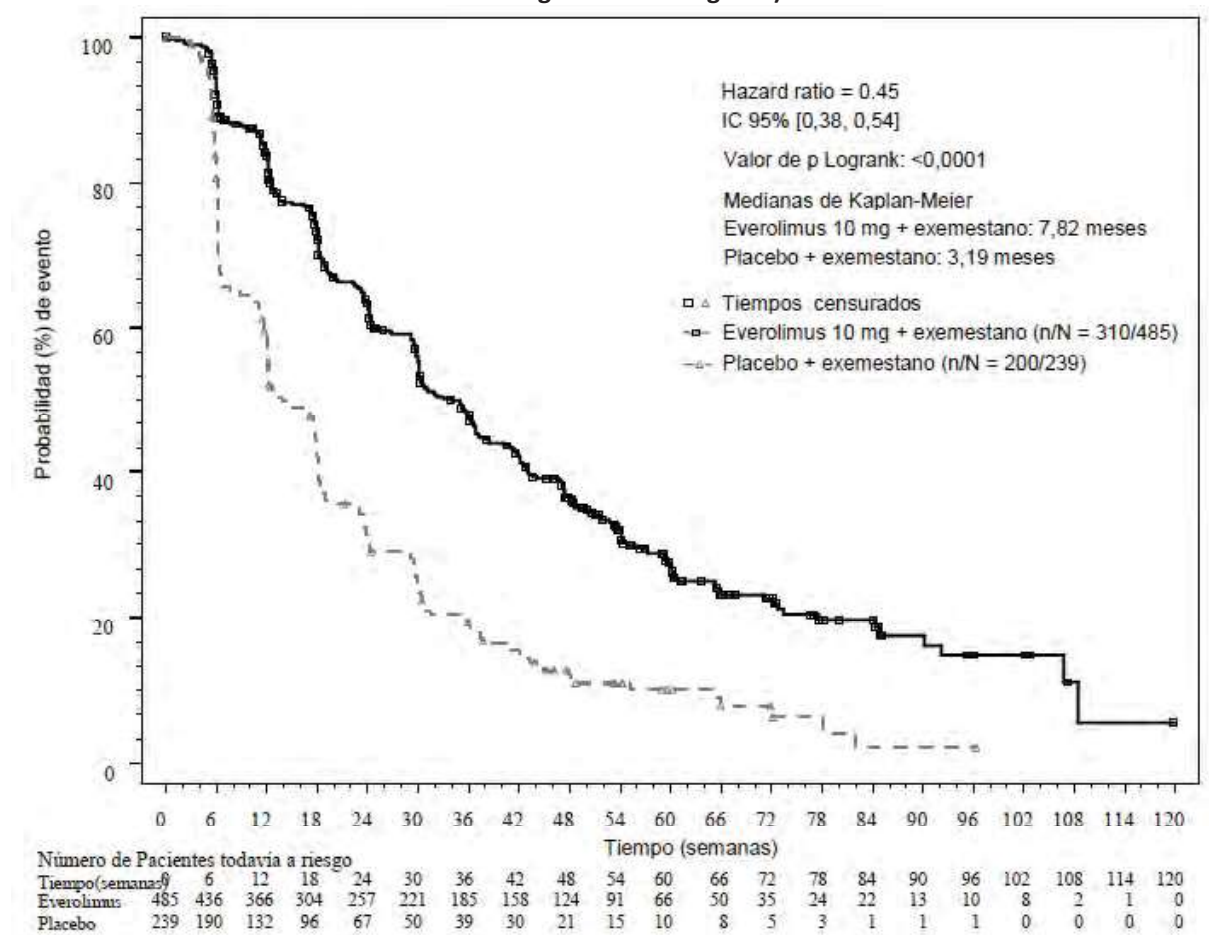
Un total de 724 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir Everolimus (10 mg/día) + exemestano (25 mg/día) (N= 485) o placebo + exemestano (25 mg/día) (N= 239). Al momento del análisis final de la SG, la mediana de duración del tratamiento con Everolimus fue 24 semanas (intervalo: 1,0- 199,1 semanas). La mediana de duración del tratamiento con exemestano fue mayor en el grupo de Everolimus + exemestano, 29,5 semanas (intervalo: 1,0-199,1), en comparación con 14,1 semanas (intervalo: 1,0- 156,0) en el grupo placebo + exemestano.

Los resultados de eficacia para el criterio de valoración primario se obtuvieron del análisis final de la SLP (ver **Tabla 1** y **Figura 1**). Los pacientes en el grupo placebo + exemestano no pasaron a Everolimus en el momento de la progresión.

Tabla 1: Estudio 1 - Resultados de eficacia

| Análisis | Everolimus ^a N= 485 | Placebo ^a N= 239 | Hazard ratio | Valor p |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|
| Mediana de sobrevida libre de progresión (meses, IC 95 %) | | | | |
| Revisión radiológica del investigador | 7,8 (6,9- 8,5) | 3,2 (2,8- 4,1) | 0,45 (0,38- 0,54) | <0,0001 |
| Revisión radiológica independiente | 11,0 (9,7- 15,0) | 4,1 (2,9- 5,6) | 0,38 (0,31- 0,48) | <0,0001 |
| Mediana de sobrevida global (meses, IC 95 %) | | | | |
| Mediana de sobrevida global | 31,0 (28,0- 34,6) | 26,6 (22,6- 33,1) | 0,89 (0,73- 1,10) | 0,1426 |
| Mejor respuesta global (% , IC 95 %) | | | | |
| Tasa de respuesta objetiva ^b | 12,6 % (9,8- 15,9) | 1,7 % (0,5- 4,2) | n/a ^d | <0,0001 ^e |
| Tasa de beneficio clínico ^c | 51,3 % (46,8- 55,9) | 26,4 % (20,9- 32,4) | n/a ^d | <0,0001 ^e |
| ^a Más exemestano ^b Tasa de respuesta objetiva= proporción de pacientes con respuesta completa o parcial ^c Tasa de beneficio clínico= proporción de pacientes con respuesta completa o parcial o enfermedad estable ≥ 24 semanas ^d No aplica ^e El valor p se obtiene de la prueba exacta de Cochran-Mantel-Haenszel usando una versión estratificada de la prueba de permutación Cochran-Armitage. | | | | |

Figura 1: Estudio 1 – Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (revisión radiológica del investigador)



El efecto estimado del tratamiento sobre la SLP fue respaldado por un análisis planificado de SLP por subgrupos según la evaluación del investigador. Para todos los subgrupos analizados (edad, sensibilidad a la terapia hormonal previa, número de órganos involucrados, estado de las lesiones solo óseas al momento basal y presencia de metástasis viscerales, y en los principales subgrupos demográficos y pronósticos) se observó un efecto de tratamiento positivo con Everolimus + exemestano con un índice de riesgo (HR) estimado frente a placebo + exemestano de 0,25 a 0,60.

No se observaron diferencias en los dos grupos en el tiempo hasta el deterioro $\geq 5\%$ de las puntuaciones de dominio global y funcional de QLQ-C30

El Estudio clínico 2, Fase II aleatorizado, abierto, de tres grupos (Everolimus + exemestano, Everolimus solo y capecitabina), fue realizado en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama localmente avanzado, recurrente o metastásico, con receptores estrogénicos positivos, HER2/neu negativo con recurrencia o progresión luego de una terapia con letrozol o anastrozol.

El criterio de valoración primario fue estimar el HR de la SLP para Everolimus + exemestano frente a Everolimus solo.

El criterio de valoración secundario fue estimar el HR de la SLP para Everolimus + exemestano frente a capecitabina.

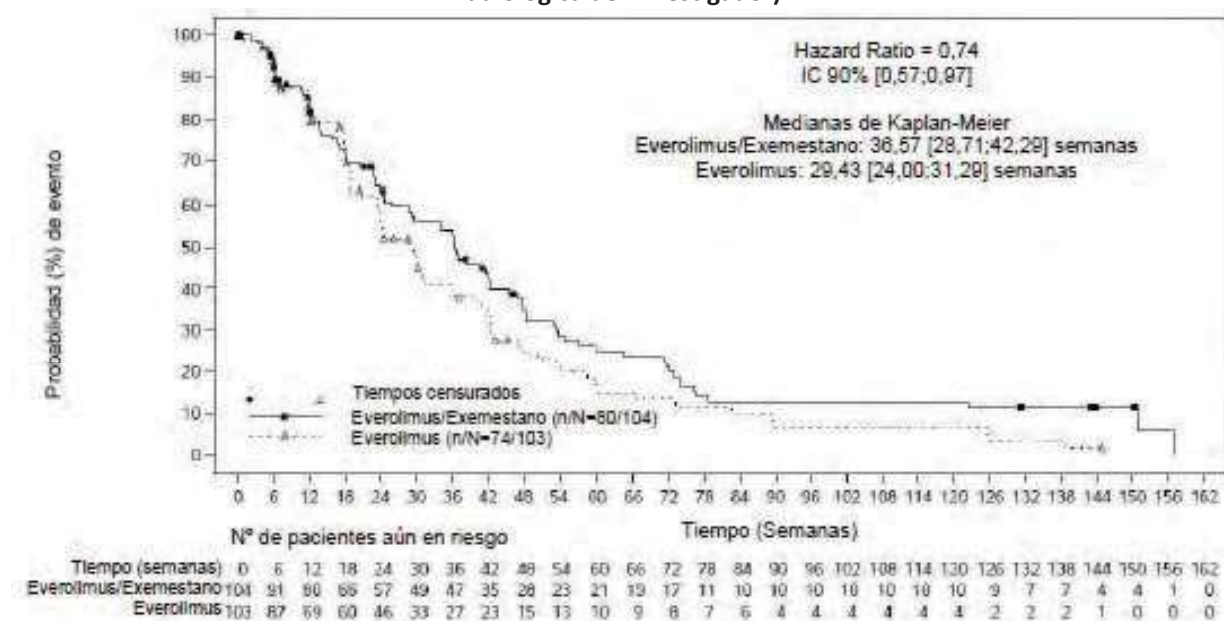
Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la evaluación de SG, TRO, tasa de beneficio clínico, seguridad, tiempo de deterioro del rendimiento ECOG, tiempo de deterioro de la CdV y satisfacción del tratamiento (TSQM). No se planificaron comparaciones estadísticas formales.

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT

Un total de 309 pacientes fue aleatorizado en una proporción 1:1:1 a recibir Everolimus (10 mg/día) + exemestano (25 mg/día) (N= 104), Everolimus solo (10 mg/día) (N= 103) o capecitabina (1250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas seguido de una semana de descanso, ciclo de 3 semanas) (N= 102). En el momento del corte, la mediana de duración del tratamiento fue 27,5 semanas (intervalo: 2,0- 165,7) en el grupo de Everolimus + exemestano, 20 semanas (intervalo: 1,3- 145,0) en el grupo de Everolimus y 26,7 semanas (intervalo: 1,4- 177,1) en el grupo de capecitabina.

El resultado del análisis final de SLP con 154 eventos de SLP observados según la evaluación del investigador local mostró un HR estimado de 0,74 (IC 90 %: 0,57- 0,97) a favor del grupo de Everolimus + exemestano en relación con el grupo de Everolimus. La mediana de SLP fue 8,4 meses (IC 90 %: 6,6- 9,7) y 6,8 meses (IC 90 %: 5,5- 7,2), respectivamente.

Figura 2: Estudio 2 – Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (revisión radiológica del investigador)



Para el criterio de valoración secundaria de SLP, el HR estimado fue 1,26 (IC 90 %: 0,96- 1,66) a favor de capecitabina sobre el grupo de Everolimus + exemestano basado en un total de 148 eventos de SLP observados.

Los resultados del criterio de valoración secundaria de SG no fueron consistentes con el criterio de valoración primario de SLP, con una tendencia favorable observada en el grupo de Everolimus solo. El HR estimado fue de 1,27 (IC 90 %: 0,95- 1,70) en comparación de la SG en el grupo de Everolimus solo en relación con el de Everolimus + exemestano. El HR estimado para la comparación de la SG en el grupo de Everolimus + exemestano en relación con el de capecitabina fue de 1,33 (IC 90 %: 0,99- 1,79).

Tumores Neuroendócrinos avanzados de origen pancreático (pNET)

El Estudio clínico 3 Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de Everolimus más la mejor terapia de soporte (MTS) frente a placebo más MTS en pacientes con pNET avanzado, demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de Everolimus comparado con placebo de prolongación de la SLP en 2,4 veces (11,04 meses frente a 4,6 meses) (HR: 0,35; IC 95 %: 0,27- 0,45; p<0,001) (ver **Tabla 2** y **Figura 3**).

El Estudio 3 incluyó a pacientes con pNET avanzado bien y moderadamente diferenciado cuya enfermedad había progresado en los 12 meses anteriores. Como parte de la MTS se permitió el tratamiento con análogos de somatostatina (ASS).

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por RECIST. Tras la progresión radiológica documentada, se abrió el código de aleatorización de los pacientes por parte del investigador. Se permitió a los pacientes que estaban aleatorizados en el grupo placebo a recibir Everolimus en tratamiento abierto.

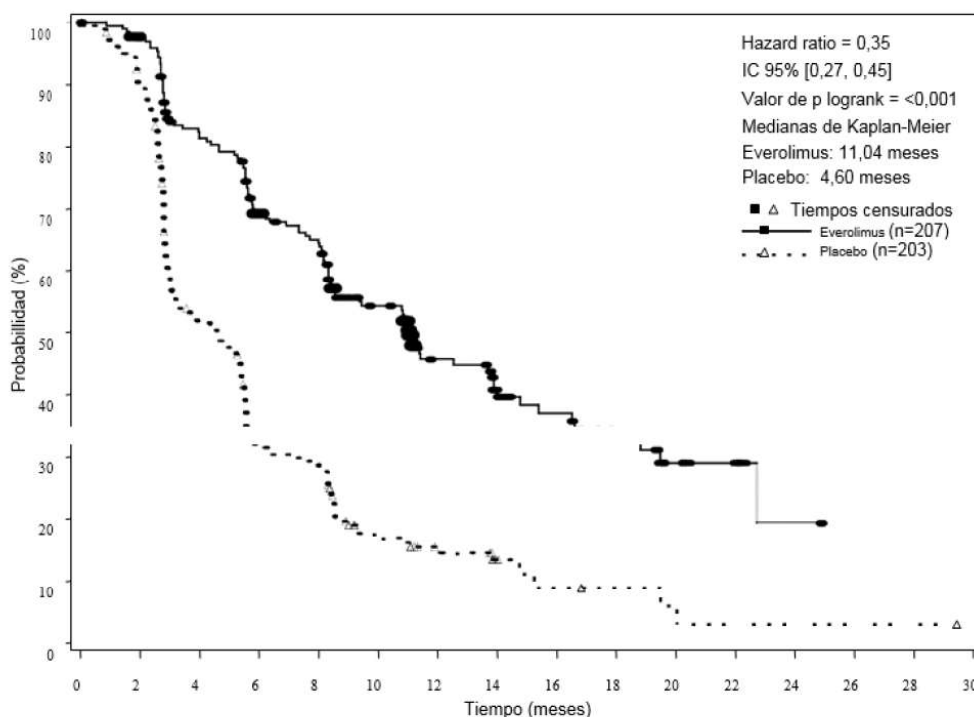
Las variables secundarias incluyeron la seguridad, la TRO, la duración de la respuesta y la SG. IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT

En total, 410 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Everolimus 10 mg/día (N= 207) o placebo (N= 203). Las características demográficas estaban bien equilibradas (mediana de edad 58 años, 55 % hombres, 78,5 % caucásicos). El 58 % de los pacientes en ambos brazos recibieron tratamiento sistémico previo. La mediana de duración del tratamiento del estudio ciego fue de 37,8 semanas (intervalo 1,1- 129,9 semanas) para los pacientes que recibieron Everolimus y 16,1 semanas (intervalo 0,4- 147,0 semanas) para los que recibieron placebo.

Tras la progresión de la enfermedad o después de abrir el código de aleatorización del estudio, 172 de los 203 pacientes (84,7 %) inicialmente aleatorizados a placebo pasaron al grupo abierto de Everolimus. La mediana de duración del tratamiento abierto fue de 47,7 semanas entre todos los pacientes; 67,1 semanas en los 53 pacientes aleatorizados a Everolimus que pasaron a Everolimus abierto y 44,1 semanas en los 172 pacientes aleatorizados a placebo que pasaron a Everolimus abierto.

Tabla 2: Estudio 3 – Resultados de eficacia

| Población | Everolimus N= 207 | Placebo N= 203 | Hazard ratio (IC 95%) | Valor p |
|--|-------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| Mediana de sobrevida libre de progresión (meses, IC 95 %) | | | | |
| Revisión radiológica del investigador | 11,04 (8,41- 13,86) | 4,60 (3,06- 5,39) | 0,35 (0,27- 0,45) | <0,0001 |
| Revisión radiológica independiente | 13,67 (11,17- 18,79) | 5,68 (5,39- 8,31) | 0,38 (0,28- 0,51) | <0,0001 |
| Mediana de sobrevida global (meses, IC 95 %) | | | | |
| Mediana de sobrevida global | 44,02 (35,61- 51,75) | 37,68 (29,14- 45,77) | 0,94 (0,73- 1,20) | 0,300 |

Figura 3: Estudio 3 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (revisión radiológica del investigador)


N° de pacientes aún en riesgo

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| Everolimus 207 | 189 | 153 | 126 | 114 | 80 | 49 | 36 | 28 | 21 | 10 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Placebo 203 | 117 | 98 | 59 | 52 | 24 | 16 | 7 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

Tumores Neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT

El Estudio clínico 4, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, Fase III de Everolimus más la MTS en comparación con placebo más MTS, se realizó en pacientes con tumores neuroendócrinos no funcionales avanzados (NET), bien diferenciados (grado 1 o grado 2), de origen gastrointestinal o pulmonar, sin antecedentes ni síntomas activos relacionados con el síndrome carcinoide.

El criterio principal de valoración fue la SLP evaluada por RECIST según evaluación radiológica independiente. Los análisis de soporte de la SLP se basaron en la revisión del investigador local. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la SG, la tasa global de respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la seguridad, el cambio en la CdV por medio de FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) y el tiempo hasta el deterioro de PS (*Performance Status*) de la OMS.

Se aleatorizaron 302 pacientes en una proporción 2:1 para recibir Everolimus (10 mg/día) (N= 205) o placebo (N= 97). Los dos grupos de tratamiento estuvieron equilibrados en relación con los datos demográficos y las características de la enfermedad (mediana de edad 63 años [intervalo: 22- 86], 76 % eran caucásicos, y con historial de uso previo de ASS. La mediana de duración del tratamiento ciego fue 40,4 semanas para los pacientes que recibieron Everolimus y 19,6 semanas para los que recibieron placebo. Después del análisis principal de la SLP, 6 pacientes del brazo de placebo cruzaron a tratamiento abierto con Everolimus.

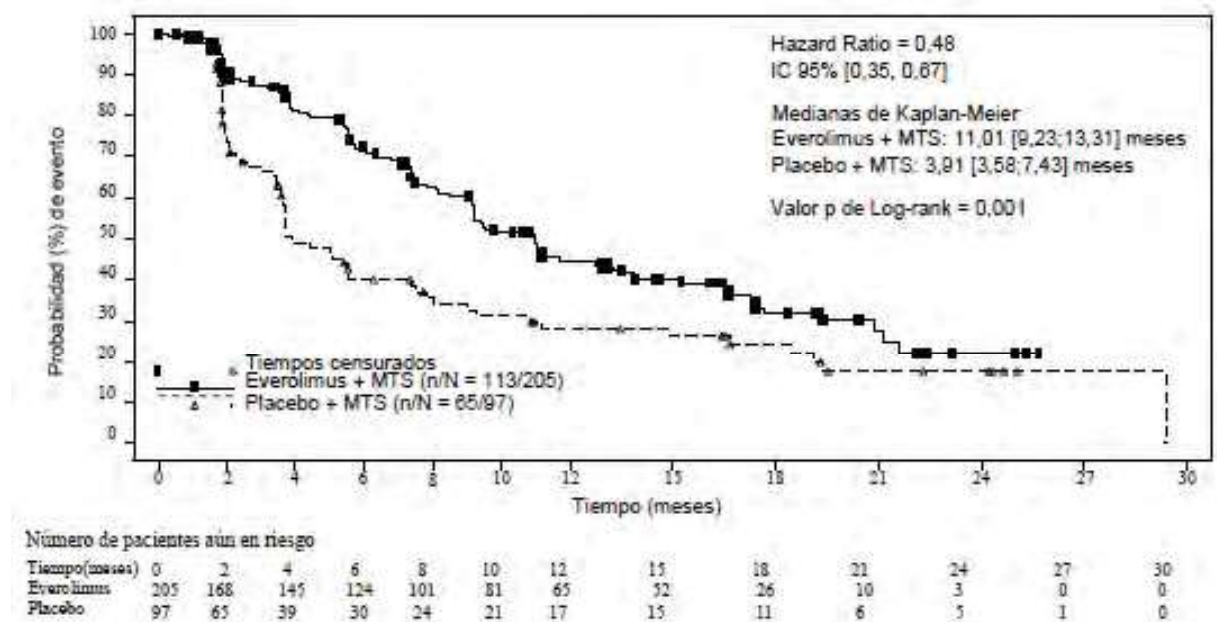
Los resultados de eficacia de la variable principal SLP (revisión radiológica independiente) se obtuvieron a partir del análisis de la SLP final (ver **Tabla 3** y **Figura 4**) Los resultados de eficacia de la SLP (revisión radiológica por el investigador) se obtuvieron a partir del análisis de la SG final (ver **Tabla 3**)

Tabla 3: Estudio 4 – Resultados de eficacia

| Población | Everolimus N= 205 | Placebo N= 97 | Hazard ratio (IC 95 %) | Valor p ^a |
|--|-------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
| Mediana de sobrevida libre de progresión (meses, IC 95 %) | | | | |
| Revisión radiológica independiente | 11,01 (9,2- 13,3) | 3,91 (3,6- 7,4) | 0,48 (0,35- 0,67) | <0,001 |
| Revisión radiológica del investigador | 14,39 (11,24- 17,97) | 5,45 (3,71- 7,39) | 0,40 (0,29- 0,55) | <0,001 |

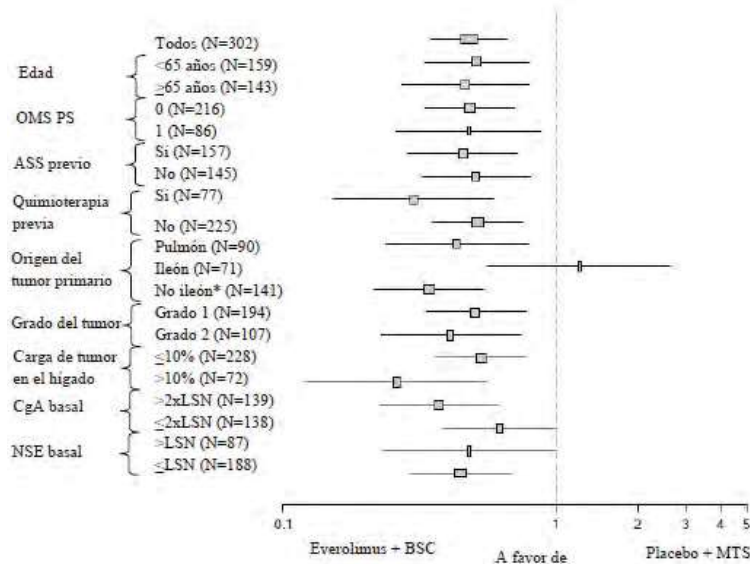
^a El valor p unilateral se obtiene de una prueba de rango logarítmico estratificado

Figura 4: Estudio 4 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (revisión radiológica independiente)



En los análisis de soporte, se observó un efecto positivo del tratamiento en todos los subgrupos, con la excepción del de pacientes con localización del tumor primario en íleon (íleon: HR= 1,22 [IC 95 %: 0,56-2,65]; no íleon: HR= 0,34 [IC 95 %: 0,22- 0,54]; pulmón: HR= 0,43 [IC 95 %: 0,24- 0,79]) (ver **Figura 5**).

Figura 5: Estudio 4 – Resultados de SLP por subgrupo de pacientes preespecificado (revisión radiológica independiente)



* No íleon: estómago, colon, recto, apéndice, ciego, duodeno, yeyuno, carcinoma de origen primario desconocido y otro origen gastrointestinal
 LSN: límite superior de la normalidad
 CgA: cromogranina A
 NSE: enolasa específica de neurona
 Índice de riesgo (IC 95 %) del modelo estratificado de Cox

El análisis final de supervivencia global (SG) no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos pacientes que recibieron Everolimus o placebo durante el período de tratamiento ciego del estudio (HR=0,90 [IC 95%: 0,66 a 1,22]).

No se observaron diferencias entre los 2 grupos en términos del tiempo hasta deterioro definitivo de PS de OMS (HR=1,02; [IC 95%: 0,65, 1,61]) y el tiempo hasta deterioro definitivo en la CdV (puntuación total FACT-G HR=0,74; [IC 95%: 0,50, 1,10]).

Carcinoma de Células Renales avanzado

El estudio clínico 5 Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de Everolimus (10 mg/día) en comparación con placebo, más MTS en los 2 grupos, fue realizado en pacientes con Carcinoma de Células Renales metastásico con progresión tumoral luego del tratamiento con un VEGFR-TKI (inhibidor de tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), como sunitinib, sorafenib o ambos medicamentos. También se admitieron pacientes que habían recibido tratamiento con bevacizumab e interferón α. Se estratificó a los pacientes en grupos según el riesgo pronóstico del MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) (grupos de riesgo favorable-intermedio-bajo) y el tratamiento antineoplásico previo (1 frente a 2 VEGFR-TKI previos).

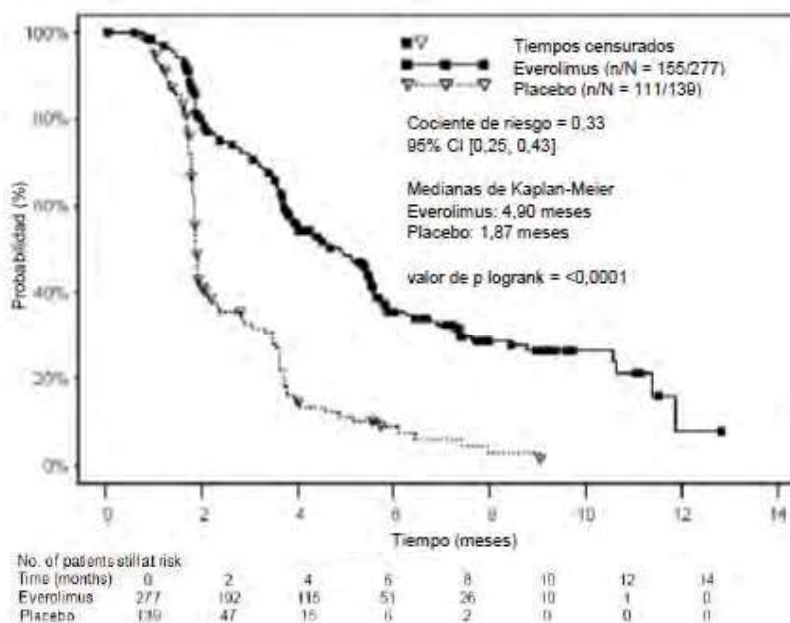
El criterio primario de valoración fue la SLP documentada según RECIST y evaluada mediante un examen centralizado, independiente y ciego. Los criterios secundarios de valoración fueron la seguridad, la TRO tumoral, la SG, los síntomas relacionados con la enfermedad y la CdV. Después de la progresión, documentada radiológicamente, el investigador pudo abrir el código de aleatorización: los pacientes en el grupo placebo pudieron recibir tratamiento abierto con Everolimus (10 mg/día). El Comité Independiente de Vigilancia de Datos recomendó la finalización de este estudio en el momento de realizar el segundo análisis interino por haberse cumplido el criterio primario de valoración.

Un total de 416 pacientes fue aleatorizado con una relación 2:1 en 2 grupos para recibir Everolimus (N= 277) o placebo (N= 139). Las características demográficas estaban bien equilibradas (edad mediana de 61 años [intervalo: 27- 85], 78 % de sexo masculino, 88 % caucásicos, tratamientos previos con VEGFR-TKI [1- 74 %, 2- 26 %]). La mediana de duración del tratamiento del estudio ciego fue 141 días (intervalo: 19- 451) para los pacientes tratados con Everolimus y 60 días (intervalo: 21-295) para los que recibieron placebo. Everolimus fue superior al placebo para el criterio primario de valoración de SLP, con una reducción estadísticamente significativa del 67 % en el riesgo de progresión o muerte (ver **Tabla 4** y **Figura 6**).

Tabla 4: Estudio 5 – Resultados de SLP

| Población | N | Everolimus N= 277 | Placebo N= 139 | Hazard ratio (IC 95 %) | Valor p ^a |
|--|-----|---|-------------------|---------------------------|----------------------|
| | | Mediana de sobrevida sin progresión (meses, IC 95 %) | | | |
| Análisis primario | | | | | |
| Total (revisión central independiente y ciega) | 416 | 4,9 (4,0- 5,5) | 1,9 (1,8- 1,9) | 0,33 (0,25- 0,43) | <0,0001 ^a |
| Análisis complementarios o de sensibilidad | | | | | |
| Total (revisión local del investigador) | 416 | 5,5 (4,6- 5,8) | 1,9 (1,8- 2,2) | 0,32 (0,25- 0,41) | <0,0001 ^a |
| Puntuación pronóstica del MSKCC (revisión centralizada independiente y ciega) | | | | | |
| Riesgo favorable | 120 | 5,8 (4,0- 7,4) | 1,9 (1,9- 2,8) | 0,31 (0,19- 0,50) | <0,0001 |
| Riesgo intermedio | 235 | 4,5 (3,8- 5,5) | 1,8 (1,8- 1,9) | 0,32 (0,22- 0,44) | <0,0001 |
| Riesgo bajo | 61 | 3,6 (1,9- 4,6) | 1,8 (1,8- 3,6) | 0,44 (0,22- 0,85) | <0,007 |

^a. Prueba de rango logarítmico estratificado

Figura 6: Estudio 5 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (revisión central independiente)


La SLP a 6 meses fue del 36 % con el tratamiento con Everolimus comparada con 9 % con placebo. Se observaron respuestas tumorales, objetivas y confirmadas en 5 pacientes (2 %) que recibieron Everolimus y en ninguno del grupo placebo. Por lo tanto, la SLP refleja lo que ocurre en la población cuya enfermedad se ha estabilizado (correspondiente al 67 % del grupo de Everolimus).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas relacionadas al tratamiento en la SG (HR: 0,87; IC: 0,65- 1,17; p= 0,177). El cambio a Everolimus abierto después de progresión de la enfermedad para pacientes asignados a placebo puede haber confundido la detección de cualquier posible diferencia vinculada al tratamiento en la SG.

Otros estudios

La estomatitis es la reacción adversa notificada de forma más frecuente en pacientes tratados con Everolimus. En un estudio poscomercialización de un único brazo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado (N= 92), se administró a las pacientes tratamiento tópico con una solución oral sin alcohol de dexametasona 0,5 mg/5 ml como enjuague bucal (4 veces al día, durante las primeras 8 semanas de tratamiento), al inicio del tratamiento con Everolimus (10 mg/día) más exemestano (25 mg/día) para reducir la incidencia y la gravedad de la estomatitis. La incidencia de estomatitis grado ≥ 2 a las 8 semanas fue de 2,4 % (n=2/85 pacientes evaluables) que fue inferior a lo notificado históricamente. La incidencia de estomatitis grado 1 fue de 18,8 % (n=16/85) y no se notificó ningún caso de estomatitis grado 3 o 4. El perfil de seguridad global en este estudio fue consistente con el perfil ya establecido para Everolimus en el ámbito de oncología y del complejo de esclerosis tuberosa (CET), con la excepción de un ligero incremento en la frecuencia de candidiasis oral que se notificó en un 2,2 % (n=2/92) de pacientes.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

En pacientes con tumores sólidos avanzados se alcanzan las concentraciones máximas de Everolimus ($C_{m\acute{a}x}$) en una mediana de tiempo de 1 hora después de la administración diaria de 5 y 10 mg de Everolimus en condiciones de ayuno o con una comida ligera libre de grasas. La $C_{m\acute{a}x}$ es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Everolimus es un sustrato y un inhibidor moderado de la glicoproteína P (PgP).

Efecto de los alimentos

En individuos sanos, las comidas con un alto contenido graso redujeron la exposición sistémica a Everolimus 10 mg (medido como AUC) en un 22 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 54 %. Las comidas ligeras en grasa redujeron el AUC en un 32 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 42 %. Sin embargo, la comida no tuvo un efecto evidente sobre el perfil concentración-tiempo de la fase posterior a la absorción.

Distribución

La relación sangre/plasma de Everolimus, que es dependiente de la concentración en el intervalo de 5 a 5000 ng/ml varía entre 17 % y 73 %. En pacientes con cáncer tratados con 10 mg/día de Everolimus, aproximadamente el 20 % de la concentración de Everolimus en sangre total está retenida en el plasma. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 74 % tanto en individuos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (V_d) fue de 191 l para el compartimento central y de 517 l para el compartimento periférico.

Metabolismo

Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y de la PgP. Después de la administración oral, es el principal componente en la circulación en la sangre humana. Se han detectado en el plasma humano seis metabolitos principales de Everolimus, incluyendo tres metabolitos monohidroxilados, dos productos de anillo abierto hidrolíticos, y un conjugado fosfatidilcolínico de Everolimus. También se identificaron estos metabolitos en especies animales en los estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que el propio Everolimus. Por consiguiente, se considera que Everolimus contribuye de forma mayoritaria a la actividad farmacológica general.

Eliminación

La media del valor de *clearance* oral (CL/F) de Everolimus después de la administración de 10 mg diarios en pacientes con tumores sólidos avanzados fue de 24,5 l/h. La vida media de eliminación de Everolimus es de aproximadamente 30 horas.

No se han llevado a cabo estudios de excreción específicos en pacientes con cáncer; sin embargo, se dispone de datos de los estudios realizados en pacientes trasplantados. Después de la administración de

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT

una dosis única de Everolimus radiactivo junto con ciclosporina, el 80 % de la radiactividad se recuperó en las heces y el 5 % en la orina. El compuesto inalterado no se detectó en la orina ni en las heces.

Farmacocinética en el estado estacionario

Después de la administración de Everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados, el $AUC_{0-\tau}$ en el estado estacionario fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 5 a 10 mg diarios. Se alcanzó el estado estacionario a las 2 semanas. La $C_{máx}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg. La $t_{máx}$ se alcanza 1-2 horas después de la administración. Se observó una correlación significativa entre la $AUC_{0-\tau}$ y la concentración valle predosis en el estado estacionario.

Farmacocinética poblacional

Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Everolimus fue evaluada en 2 estudios de dosis única oral de Everolimus comprimidos en 8 y 34 individuos con función hepática alterada respecto a individuos con función hepática normal.

En el primer estudio, la AUC media de Everolimus en 8 individuos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) fue el doble de la determinada en 8 individuos con función hepática normal.

En el segundo estudio de 34 individuos con función hepática alterada diferente en comparación con individuos normales, se observó un aumento de 1,6, 3,3 y 3,6 veces en la exposición (AUC_{0-inf}) para individuos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), respectivamente.

Las simulaciones farmacocinéticas de dosis múltiples apoyan las recomendaciones de dosificación en individuos con insuficiencia hepática en función de su estado de Child-Pugh.

En base a los resultados de los dos estudios, se recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético poblacional de 170 pacientes con tumores sólidos avanzados, no se detectó una influencia significativa del *clearance* de creatinina (Clcr) (25-178 ml/min) sobre el cociente CL/F de Everolimus. La insuficiencia renal postrasplante (Clcr: 11-107 ml/min) no afectó la farmacocinética de Everolimus en pacientes trasplantados.

Pacientes de edad avanzada

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con cáncer no se detectó un efecto significativo de la edad (27- 85 años) en la depuración oral de Everolimus.

Origen étnico

La depuración oral (CL/F) es semejante en pacientes japoneses o caucásicos con diagnóstico de cáncer y función hepática similar. Según un análisis farmacocinético poblacional, el valor de CL/F es un 20 % superior, en promedio, en pacientes trasplantados de raza negra.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **XILCATOR®** deberá iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Posología

Para las diferentes pautas posológicas **XILCATOR®** está disponible como comprimidos de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

La dosis recomendada es de 10 mg de **XILCATOR®** una vez al día. Deberá continuarse el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

Si el paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino tomar la siguiente dosis prescrita según la pauta habitual.

Ajuste de dosis debido a reacciones adversas

El tratamiento de las reacciones adversas graves y/o intolerables puede precisar reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento con **XILCATOR®**. Normalmente, no es necesario un ajuste de dosis para reacciones adversas grado 1. Si se necesita una reducción de dosis, la dosis recomendada es de 5 mg al día y no debe reducirse por debajo de 5 mg diarios.

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT

La **Tabla 5** resume las recomendaciones para el ajuste de dosis por reacciones adversas específicas (ver **ADVERTENCIAS**).

Tabla 5: Recomendaciones para el ajuste de la dosis

| Reacción adversa | Gravedad ¹ | Ajuste de la dosis de XILCATOR® |
|---|---|--|
| Neumonitis no infecciosa | Grado 2 | Considerar la interrupción del tratamiento hasta que mejoren los síntomas a grado ≤1. Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. Interrumpir el tratamiento si no se consigue una recuperación en 4 semanas. |
| | Grado 3 | Interrumpir el tratamiento hasta que los síntomas pasen a grado ≤1. Considerar el reinicio del tratamiento a la dosis de 5 mg al día. Si la toxicidad recurre a grado 3, se debe considerar la interrupción del tratamiento. |
| | Grado 4 | Interrumpir el tratamiento. |
| Estomatitis | Grado 2 | Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤1. Reiniciar el tratamiento a la misma dosis. Si la estomatitis recurre a grado 2, interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado ≤1. Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. |
| | Grado 3 | Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤1. Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. |
| | Grado 4 | Interrumpir el tratamiento. |
| Otras toxicidades no hematológicas (excepto eventos metabólicos) | Grado 2 | Si la toxicidad es tolerable, no se requiere ajuste de dosis. Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpir temporalmente la dosis hasta la recuperación a grado ≤1. Reiniciar el tratamiento a la misma dosis. Si la toxicidad recurre a grado 2, interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado ≤1. Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. |
| | Grado 3 | Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤1. Considerar reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. Si la toxicidad recurre a grado 3, considerar la interrupción. |
| | Grado 4 | Interrumpir el tratamiento |
| Eventos metabólicos (p. ej.: hiperglucemia, dislipemia) | Grado 2 | No se requiere ajuste de la dosis. |
| | Grado 3 | Interrupción temporal de la dosis. Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. |
| | Grado 4 | Interrumpir el tratamiento |
| Trombocitopenia | Grado 2 ($<75; \geq 50 \times 10^9/l$) | Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Reiniciar el tratamiento a la misma dosis. |
| | Grado 3 y 4 ($<50 \times 10^9/l$) | Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. |
| Neutropenia | Grado 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$) | No se requiere ajuste de la dosis. |
| | Grado 3 ($<1; \geq 0,5 \times 10^9/l$) | Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Reiniciar el tratamiento a la misma dosis. |
| | Grado 4 ($<0,5 \times 10^9/l$) | Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. |
| Neutropenia febril | Grado 3 | Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) y sin fiebre. Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. |
| | Grado 4 | Interrumpir el tratamiento. |

¹ El grado se basa en los criterios de nomenclatura común para eventos adversos (CTCAE) v3.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia renal

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia hepática

- Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) – la dosis recomendada es de 7,5 mg diarios.
- Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) – la dosis recomendada es de 5 mg diarios.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) – **XILCATOR®** solo está recomendado si el beneficio esperado supera el riesgo. En este caso, no debe superarse una dosis de 2,5 mg diarios.

Se deben realizar ajustes de dosis si el estado hepático del paciente (Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Everolimus en niños hasta 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

XILCATOR® debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con o sin alimentos. Los comprimidos de **XILCATOR®** deben tragarse enteros con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de rapamicina o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de la clase farmacológica de los derivados de rapamicina, incluido Everolimus. En pacientes tratados con Everolimus se ha notificado neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial) de forma frecuente (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Algunos casos fueron graves y, en raras ocasiones, con desenlace mortal. Se debe considerar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en aquellos en que se han descartado causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no médicas mediante pruebas adecuadas. Se debe descartar la presencia de infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (NPJ/NPC) en el diagnóstico diferencial de neumonitis no infecciosa (ver **Infecciones** a continuación). Deberá advertirse a los pacientes que comuniquen de inmediato cualquier nuevo síntoma respiratorio o un empeoramiento de éste.

Los pacientes que presenten cambios radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa y que tengan pocos o ningún síntoma pueden continuar el tratamiento con Everolimus sin ajustar la dosis. Si los síntomas son moderados (grado 2) o graves (grado 3), puede estar indicado el uso de corticosteroides hasta que los síntomas clínicos desaparezcan.

Para pacientes que requieren el uso de corticosteroides para el tratamiento de neumonitis no infecciosa, se puede considerar la profilaxis para NPJ/NPC.

Infecciones

Everolimus tiene propiedades inmunosupresoras y puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, virales o por protozoos, incluyendo infecciones causadas por patógenos oportunistas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En pacientes tratados con Everolimus se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas como aspergilosis, candidiasis o NPJ/NPC e infecciones virales incluyendo reactivación de hepatitis B. Algunas de estas infecciones han sido graves (por ejemplo, provocando sepsis, insuficiencia respiratoria o hepática) y ocasionalmente con desenlace mortal.

Los médicos y los pacientes deberán ser conscientes del aumento de riesgo de infección asociado a Everolimus.

Las infecciones preexistentes deben tratarse adecuadamente y haberse curado completamente antes de iniciar el tratamiento con Everolimus. Durante el tratamiento con Everolimus, debe evaluarse la aparición de signos y síntomas de infección: si se diagnostica una infección, se debe establecer el tratamiento adecuado rápidamente y considerar la posibilidad de interrupción del tratamiento con Everolimus.

14-2022-82923159-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-82521421 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.25 09:41:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.25 09:41:20 -03:00

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE XILCATOR® 10 mg

XILCATOR®
EVEROLIMUS 10 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Española

Vía de administración oral.

Envase conteniendo 30 comprimidos

Cada comprimido de **XILCATOR® 10 mg** contiene: Everolimus 10 mg. Excipientes: c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 30°C en su envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

**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°: 59.380

Lote:

Vto:

Elaborado en: ARDENA PAMPLONA, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España.

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

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-82521421 ROT SEC 10mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.25 09:42:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.25 09:42:23 -03:00

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE XILCATOR® 5 mg

XILCATOR®
EVEROLIMUS 5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Española

Vía de administración oral.

Envase conteniendo 30 comprimidos

Cada comprimido de **XILCATOR® 5 mg** contiene: Everolimus 5 mg. Excipientes: c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 30°C en su envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

**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°: 59.380

Lote:

Vto:

Elaborado en: ARDENA PAMPLONA, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España.

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

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-82521421 ROT SEC 5mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.25 09:42:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.25 09:42:14 -03:00

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE XILCATOR® 2,5 mg

XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Española

Vía de administración oral.

Envase conteniendo 30 comprimidos

Cada comprimido de **XILCATOR® 2,5 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 30°C en su envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

**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°: 59.380

Lote:

Vto:

Elaborado en: ARDEN A PAMPLONA S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España.

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

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-82521421 ROT SEC 2.5mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.25 09:42:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.25 09:42:05 -03:00



XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg – 5,0 mg – 10,0 mg
Comprimidos

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER XILCATOR 2,5 mg

XILCATOR
EVEROLIMUS 2,5 mg

Lote:

Vto:

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-82521421 ROT PRIM 2.5mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.25 09:41:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.25 09:41:57 -03:00



XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg – 5,0 mg – 10,0 mg
Comprimidos

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER XILCATOR 5 mg

XILCATOR
EVEROLIMUS 5 mg

Lote:
Vto:

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-82521421 ROT PRIM 5mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.25 09:41:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.25 09:41:49 -03:00



XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg – 5,0 mg – 10,0 mg
Comprimidos

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER XILCATOR 10 mg

XILCATOR
EVEROLIMUS 10 mg

Lote:

Vto:



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
CUIL 27250217728

IF-2022-82923139-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-82521421 ROT PRIM 10mg

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.25 09:41:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.25 09:41:40 -03:00