



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-865-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 26 de Enero de 2021

Referencia: 1-0047-2001-000180-20-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000180-20-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EVEROLIMUS TUTEUR y nombre/s genérico/s EVEROLIMUS, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. , representante del laboratorio TAMARANG S.A. .

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 09/09/2020 09:59:23, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 09/09/2020 09:59:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 09/09/2020 09:59:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 09/09/2020 09:59:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 09/09/2020 09:59:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 09/09/2020 09:59:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 09/09/2020 09:59:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 09/09/2020 09:59:23 .

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

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

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

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000180-20-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.01.26 15:00:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

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

Vía de administración oral
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

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

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

EVEROLIMUS TUTEUR® 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.

EVEROLIMUS TUTEUR® se utiliza para tratar a pacientes adultos con tumores avanzados denominados Tumores Neuroendócrinos que se originan en el páncreas. Se administra si los tumores no son operables y no producen un exceso de hormonas específicas o bien otras sustancias naturales relacionadas.

EVEROLIMUS TUTEUR® contiene Everolimus, el cual está también autorizado para tratar otras condiciones no mencionadas en esta guía. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *EVEROLIMUS TUTEUR®*?

EVEROLIMUS TUTEUR® 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 ***EVEROLIMUS TUTEUR®*** o sobre el motivo por el que le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

No tome *EVEROLIMUS TUTEUR®*:

Si es alérgico (hipersensible) a Everolimus, a sustancias relacionadas con Everolimus como sirolimus o temsirolimus, o a cualquiera de los demás componentes de ***EVEROLIMUS TUTEUR®*** (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 ***EVEROLIMUS TUTEUR®***:

- Si tiene problemas en el hígado o ha tenido alguna enfermedad que puede haber afectado su hígado. En este caso, su médico puede prescribirle una dosis diferente de ***EVEROLIMUS TUTEUR®***
- 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 necesita orinar con mayor frecuencia.
- Si necesita que le administren una vacuna mientras está tomando ***EVEROLIMUS TUTEUR®***

- Si tiene un nivel alto de colesterol. Everolimus puede aumentar el colesterol y/o otras grasas de la sangre.
- Si ha sufrido 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 **EVEROLIMUS TUTEUR®**.
- si previamente tuvo hepatitis B, dado que puede reactivarse durante el tratamiento con **EVEROLIMUS TUTEUR®** (ver *ítem 4*).

EVEROLIMUS TUTEUR® también puede:

- Debilitar su sistema inmunitario. Por lo tanto, puede tener riesgo de tener una infección mientras está tomando **EVEROLIMUS TUTEUR®**.
- Afectar la función renal. Por lo tanto, su médico controlará su función renal mientras está tomando **EVEROLIMUS TUTEUR®**.
- Causar dificultad para respirar, tos y fiebre.

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 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 **EVEROLIMUS TUTEUR®** a niños o adolescentes (menores de 18 años).

Otros medicamentos y EVEROLIMUS TUTEUR®

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 **EVEROLIMUS TUTEUR®** 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 medicamentos 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 del corazón 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).

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Everolimus:

- Rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis (TBC)).
- Efavirenz o nevirapina (utilizados para tratar la infección por VIH/SIDA)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (producto a base de plantas 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 **EVEROLIMUS TUTEUR®**. Si está tomando alguno de ellos, su médico puede prescribirle un medicamento diferente, o puede cambiar su dosis de **EVEROLIMUS TUTEUR®**.

Toma de EVEROLIMUS TUTEUR® con alimentos y bebidas

Debe tomar **EVEROLIMUS TUTEUR®** 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 **EVEROLIMUS TUTEUR®**.

Embarazo, fertilidad y lactancia

Embarazo

Everolimus puede causar daño al feto y no se recomienda el tratamiento con **EVEROLIMUS TUTEUR®** durante el embarazo. Informe a su médico si está embarazada o piensa que puede estarlo. Su médico comentará con usted si debe tomar este medicamento durante el embarazo.

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

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 **EVEROLIMUS TUTEUR®**. 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 embarazarse.

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

EVEROLIMUS TUTEUR® contiene lactosa

EVEROLIMUS TUTEUR® 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 EVEROLIMUS TUTEUR®?

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 sobre cuántos comprimidos de **EVEROLIMUS TUTEUR®** debe tomar.

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

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

Tome **EVEROLIMUS TUTEUR®** 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 triturarse.

Si toma más EVEROLIMUS TUTEUR® del que debe

Si ha tomado más **EVEROLIMUS TUTEUR®** 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**). Presente el envase y esta guía para que el médico conozca qué es lo que ha tomado. Puede ser necesario tratamiento urgente.

Si olvidó tomar EVEROLIMUS TUTEUR®

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 EVEROLIMUS TUTEUR®

No interrumpa el tratamiento con **EVEROLIMUS TUTEUR®** 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 EVEROLIMUS TUTEUR®?

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

INTERRUMPA el tratamiento con **EVEROLIMUS TUTEUR®** 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, estertores (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 tumbarse, 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 un vaso sanguíneo (vena) en las piernas causado por un coágulo en la sangre).
- Inicio repentino de problemas 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
- Molestias en el estómago incluyendo náuseas o 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 lípidos 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
- Ardor 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)
- Aumento de creatinina en sangre
- Lagrimeo con picazón, enrojecimiento e hinchazón
- 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
- 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

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

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

5. Sobredosificación con EVEROLIMUS TUTEUR®

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 EVEROLIMUS TUTEUR®

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 comprimido.

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

7. Información adicional de EVEROLIMUS TUTEUR®

Composición de EVEROLIMUS TUTEUR®



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

- 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 EVEROLIMUS TUTEUR®

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

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

EVEROLIMUS TUTEUR®/ 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°:

Elaborado en: IDIFARMA, DESARROLLO FARMACÉUTICO, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España **para** TAMARANG, S.A., 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.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 7 de 7



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

Vía de administración oral
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

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

Cada comprimido de **EVEROLIMUS TUTEUR® 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

Tumores neuroendócrinos de origen pancreático

EVEROLIMUS TUTEUR® 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina quinasa clave, cuya actividad se sabe que 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 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 factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos del tumor. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y 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

Tumores neuroendócrinos avanzados de origen pancreático (pNET)

El Estudio clínico 1 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 supervivencia libre de progresión (SLP) en 2,4 veces (11,04 meses frente a 4,6 meses) (*Hazard ratio* HR: 0,35; IC 95%: 0,27-0,45; $p < 0,001$) (ver **Tabla 1** y **Figura 1**).

El Estudio 1 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.

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). 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 tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y la sobrevida global (SG).

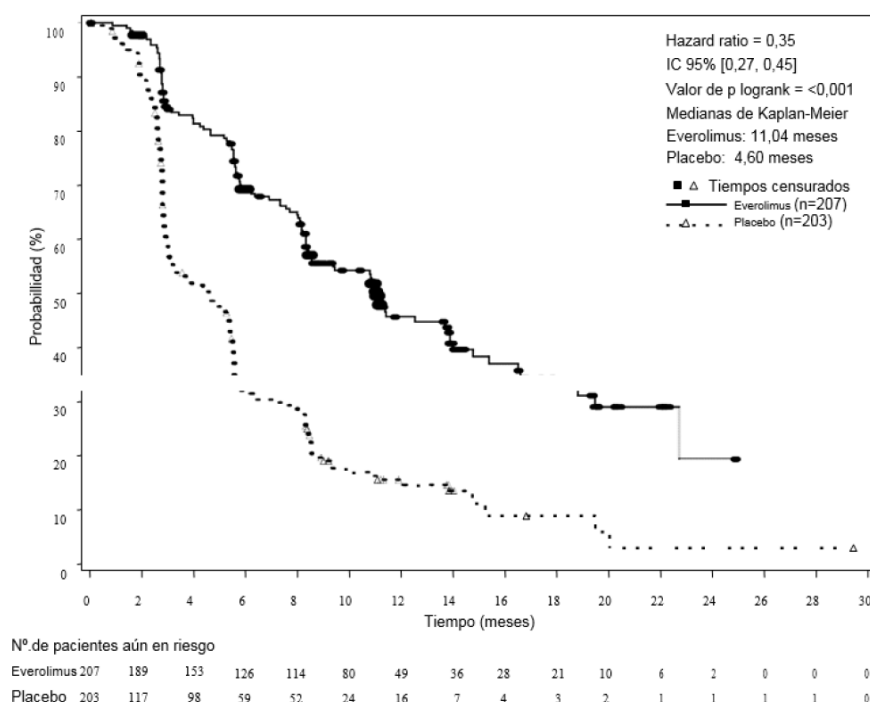
En total, 410 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Everolimus 10 mg/día (N=207) o placebo (N=203). Las características demográficas estaban bien equilibradas (mediana de edad 58 años, 55% hombres, 78,5% caucásicos). El 58% de los pacientes en ambos brazos recibieron tratamiento sistémico previo. 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 1: Estudio 1 – 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 1: Estudio 1 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (revisión radiológica del investigador)



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 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 5.000 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 (Vd) 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 glicoproteína P (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 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-t} 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 $C_{m\acute{a}x}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg. La $t_{m\acute{a}x}$ 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 dos 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 (B de Child-Pugh) 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 (A de Child-Pugh), moderada (B de Child-Pugh) y grave (C de Child-Pugh), 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.

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 **EVEROLIMUS TUTEUR®** deberá iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Posología

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

La dosis recomendada es de 10 mg de **EVEROLIMUS TUTEUR®** 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 **EVEROLIMUS TUTEUR®**. 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.

La **Tabla 2** resume las recomendaciones para el ajuste de dosis por reacciones adversas específicas.

Tabla 2: Recomendaciones para el ajuste de la dosis

Reacción adversa	Gravedad¹	Ajuste de la dosis de <i>EVEROLIMUS TUTEUR®</i>
Neumonitis no	Grado 2	Considerar la interrupción del tratamiento hasta que mejoren los síntomas

infecciosa		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 (por ejemplo: 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.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

- Insuficiencia hepática leve (A de Child-Pugh) – la dosis recomendada es de 7,5 mg diarios.
- Insuficiencia hepática moderada (B de Child-Pugh) – la dosis recomendada es de 5 mg diarios.
- Insuficiencia hepática grave (C de Child-Pugh) – **EVEROLIMUS TUTEUR®** sólo 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

EVEROLIMUS TUTEUR® debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con o sin alimentos. Los comprimidos de **EVEROLIMUS TUTEUR®** 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. 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. 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 neumonía por *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (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. En pacientes tratados con Everolimus se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas como aspergilosis, candidiasis o neumonía por *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (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 permanentemente 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.

Si se diagnostica una infección fúngica sistémica invasiva, el tratamiento con Everolimus deberá interrumpirse permanentemente de inmediato y el paciente deberá recibir el tratamiento antifúngico adecuado.

Se han notificado casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (NPJ, NPC), algunos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron Everolimus. La NPJ/NPC se puede asociar con el uso concomitante de

corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Se debe considerar el uso de profilaxis para NPJ/NPC cuando se requiera el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con Everolimus, que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, anafilaxia, disnea, sofocos, dolor en el pecho o angioedema (por ejemplo, hinchazón en las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Estomatitis

La estomatitis, incluyendo úlceras en la boca y mucositis bucal, es la reacción adversa notificada de forma más frecuente en pacientes tratados con Everolimus. La estomatitis aparece principalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Un estudio de un único brazo en pacientes con cáncer tratadas con Everolimus más exemestano sugirió que una solución oral de corticoides sin alcohol, administrada como enjuague bucal durante las primeras 8 semanas de tratamiento, puede disminuir la incidencia y gravedad de la estomatitis. Por lo tanto, el manejo de la estomatitis puede incluir el uso profiláctico y/o terapéutico de tratamientos tópicos, tales como una solución oral de corticoides sin alcohol en forma de enjuague bucal. Sin embargo, se deben evitar los productos que contengan alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo y derivados del tomillo ya que pueden exacerbar la condición. Se recomienda el control de la aparición de infecciones fúngicas y su tratamiento, especialmente en pacientes que están siendo tratados con medicamentos a base de corticoides. No deberán utilizarse agentes antifúngicos a menos que se haya diagnosticado una infección fúngica.

Tumores carcinoides funcionantes

En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con tumores carcinoides funcionantes, se comparó Everolimus más octreotide de depósito con placebo más octreotide de depósito. El estudio no alcanzó la variable principal de eficacia (SLP) y el análisis intermedio de SG favoreció numéricamente al brazo de placebo más octreotide de depósito. Por lo tanto, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Everolimus en pacientes con tumores carcinoides funcionantes.

Factores pronósticos en tumores neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

En pacientes con tumores neuroendócrinos gastrointestinales o pulmonares no funcionantes y con factores pronósticos basales buenos, por ejemplo, tumor primario con origen en el íleon y valores de cromogranina A normales o sin afectación ósea, se debe realizar una valoración individual del beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con Everolimus. Se ha notificado una evidencia limitada de SLP en el subgrupo de pacientes con tumor primario con origen en el íleon.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

La alteración en la cicatrización de heridas en un efecto de la clase farmacológica de los derivados de rapamicina, incluyendo Everolimus. Por lo tanto, deberá tenerse precaución con el uso de Everolimus en el período periquirúrgico.

Lactosa

Los comprimidos de Everolimus contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Deberá evitarse la administración conjunta con inhibidores e inductores de CYP3A4 y/o de la bomba de flujo de varios fármacos, la glicoproteína P (PgP). Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor o un inductor **moderado** de CYP3A4 y/o de PgP, pueden considerarse ajustes de dosis de Everolimus, en base a la AUC prevista.

El tratamiento concomitante con inhibidores **potentes** de CYP3A4 supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de Everolimus. En la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis en esta situación. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de Everolimus y de inhibidores **potentes**.

Se debe tener precaución cuando se administre Everolimus en combinación con sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico, debido a la posibilidad de interacciones entre los fármacos. Si se administra Everolimus con sustratos de CP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina o derivados de alcaloides del cornezuelo del centeno) se debe controlar al paciente por la aparición de reacciones adversas descritas en el prospecto del sustrato de CYP3A4 administrado por vía oral.

Everolimus es un sustrato de CYP3A4, y también es un sustrato y un inhibidor moderado de la PgP. Por lo tanto, la absorción y la consiguiente eliminación de Everolimus puede verse influenciada por productos que afectan a CYP3A4 y/o a PgP. *In vitro*, Everolimus es un inhibidor competitivo de CYP3A4 y un inhibidor mixto de CYP2D6.

En la **Tabla 3** que se adjunta a continuación se detallan las interacciones conocidas y teóricas con inhibidores e inductores seleccionados de CYP3A4 y de PgP.

Inhibidores de CYP3A4 y de PgP que aumentan las concentraciones de Everolimus

Las sustancias que son inhibidores de CYP3A4 o de PgP pueden aumentar las concentraciones de Everolimus en la sangre disminuyendo el metabolismo o el flujo de Everolimus desde las células intestinales.

Inductores de CYP3A4 y de PgP que disminuyen las concentraciones de Everolimus

Las sustancias que son inductores de CYP3A4 o de PgP pueden disminuir las concentraciones de Everolimus en la sangre aumentando el metabolismo o el flujo de Everolimus desde las células intestinales.

Tabla 3: Efectos de otros principios activos sobre Everolimus

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/C _{máx} de Everolimus Proporción media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración concomitante
Inhibidores potentes de CYP3A4/ PgP		
Ketoconazol	AUC ↑ 15,3 - veces (intervalo 11,2 - 22,5) C _{máx} ↑ 4,1 - veces (intervalo 2,6 - 7,0)	No se recomienda el tratamiento concomitante de Everolimus y de inhibidores potentes.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	No estudiados. Se espera un aumento importante en la concentración de Everolimus.	
Telitromicina, claritromicina		
Nefazodona		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibidores moderados de CYP3A4/ PgP		
Eritromicina	AUC ↑ 4,4 - veces (intervalo 2,0 - 12,6) C _{máx} ↑ 2,0 - veces (intervalo 0,9 - 3,5)	Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inhibidor moderado de CYP3A4 o de PgP, puede considerarse la reducción de dosis a 5 mg diarios o 2,5 mg diarios. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Debido a la variabilidad entre sujetos, los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los individuos, por tanto, se recomienda un estrecho control de las reacciones adversas. Si se interrumpe el tratamiento con un inhibidor moderado, se debe considerar un período de lavado de al menos 2 a 3 días (tiempo medio de
Imatinib	AUC ↑ 3,7 - veces C _{máx} ↑ 2,2 - veces	
Verapamilo	AUC ↑ 3,5 - veces (intervalo 2,2 - 6,3) C _{máx} ↑ 2,3 - veces (intervalo 1,3 - 3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑ 2,7 - veces (intervalo 1,5 - 4,7) C _{máx} ↑ 1,8 - veces (intervalo 1,3 - 2,6)	
Fluconazol	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Diltiazem		

Dronedrona	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	eliminación para los inhibidores moderados más utilizados) antes de que la dosis de Everolimus vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración concomitante.
Amprenavir, fosamprenavir	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Jugo de pomelo u otros alimentos que afectan a CYP3A4/ PgP	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente).	Deberá evitarse el uso concomitante.
Inductores potentes y moderados de CYP3A4		
Rifampicina	AUC ↓ 63% (intervalo 0 - 80%) C _{máx} ↓ 58% (intervalo 10 - 70%)	Evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inductor potente de CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Everolimus de 10 mg al día a 20 mg al día utilizando aumentos de dosis de 5 mg o menos aplicados en el día 4 y 8 tras el inicio del inductor. Esta dosis de Everolimus se predice para ajustar el AUC al intervalo observado sin inductores. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento con un inductor, se debe considerar un período de lavado de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desaparición de la inducción enzimática), antes que la dosis de Everolimus vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración concomitante.
Dexametasona	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína		
Efavirenz, nevirapina		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiados. Se espera una disminución importante en la exposición.	No se deben utilizar los preparados que contienen Hierba de San Juan durante el tratamiento con Everolimus.

Agentes que pueden alterar su concentración plasmática por Everolimus

En base a los resultados *in vitro*, las concentraciones sistémicas obtenidas después de dosis orales de 10 mg hacen poco probable la inhibición de PgP, CYP3A4 y CYP2D6. Sin embargo, no puede descartarse la inhibición de CYP3A4 y de PgP en el intestino. Un estudio de interacción en individuos sanos demostró que la coadministración de una dosis oral de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A, con Everolimus resultó en aumentos del 25% en la C_{máx} y del 30% en la AUC_(0-inf) de midazolam. Es probable que el efecto sea debido a la inhibición del CYP3A4 intestinal por parte de Everolimus. Por tanto, Everolimus puede afectar la biodisponibilidad de los sustratos de CYP3A4 administrados conjuntamente por vía oral. Sin embargo, no se espera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los sustratos de CYP3A4 administrados sistémicamente.

La administración concomitante de Everolimus y octreotide de depósito aumentó la C_{min} de octreotide con una proporción media geométrica (Everolimus/placebo) de 1,47. No se ha podido establecer un efecto clínicamente significativo sobre la respuesta de eficacia a Everolimus en pacientes con tumores neuroendócrinos avanzados.

La administración conjunta de Everolimus y exemestano aumentó la C_{min} y la C_{2h} de exemestano en 45% y 64% respectivamente. Sin embargo, los correspondientes niveles de estradiol en el estado estacionario (4 semanas) no fueron diferentes entre los dos brazos de tratamiento. No se observó un aumento en las reacciones adversas relacionadas con exemestano en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo que recibieron la combinación. El aumento en los niveles de exemestano es poco probable que tenga un impacto sobre la eficacia o la seguridad.

Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Los pacientes que toman de forma concomitante un inhibidor de la ECA (por ejemplo, ramipril) pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Vacunas

La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada durante el tratamiento con Everolimus y por lo tanto, la vacuna puede ser menos efectiva. Deberá evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Everolimus. Algunos ejemplos de vacunas vivas son: influenza intranasal, sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), fiebre amarilla, varicela y la vacuna antitifoidea TY21a.

Pruebas de laboratorio y controles**Función renal**

Se han notificado casos de elevaciones de creatinina sérica, normalmente leves, y proteinuria. Se recomienda controlar la función renal, incluyendo la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteínas en orina o de creatinina sérica antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Glucosa en sangre

Se ha notificado hiperglucemia. Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Se recomienda un control más frecuente cuando Everolimus se administra de forma concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hiperglucemia. Si es posible, la glucemia debe estar perfectamente regulada antes de instaurar un tratamiento con Everolimus en el paciente.

Lípidos en sangre

Se ha notificado dislipemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Se recomienda el monitoreo de colesterol y los triglicéridos en sangre antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo, así como un tratamiento médico adecuado.

Parámetros hematológicos

Se ha notificado disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas. Se recomienda el control del hemograma completo antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Poblaciones especiales**Pacientes con insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática leve (A de Child-Pugh), moderada (B de Child-Pugh) y grave (C de Child-Pugh) se observó un aumento de la exposición a Everolimus.

Sólo se recomienda el uso de Everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave (C de Child-Pugh) si el beneficio potencial supera el riesgo.

No se dispone en la actualidad de datos clínicos de eficacia y seguridad que permitan sustentar recomendaciones de ajuste de dosis para el manejo de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes tratados con Everolimus se han observado casos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace fatal. La función renal se debe controlar especialmente en los pacientes que tienen factores de riesgo adicionales que pueden alterar más la función renal.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia**Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo (por ejemplo, métodos de control de la natalidad hormonales sin estrógeno orales, inyectables, o implantes, anticonceptivos basados en progesterona, histerectomía, ligadura de trompas, abstinencia completa, métodos de barrera, dispositivos intrauterinos (DIU) y/o esterilización femenina/masculina) durante el tratamiento con Everolimus y en las 8 semanas siguientes a la finalización del tratamiento. No se debe prohibir a los pacientes varones intentar tener hijos.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Everolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad reproductiva incluyendo embriotoxicidad y fetotoxicidad. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

No se recomienda el uso de Everolimus durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si Everolimus se excreta en la leche materna. Sin embargo, en ratas, Everolimus y/o sus metabolitos se excretan rápidamente en la leche. Por tanto, las mujeres que toman Everolimus no deberán amamantar durante el tratamiento y durante las 2 semanas después de la última dosis.

Fertilidad

Se desconoce el potencial de Everolimus para causar esterilidad en pacientes hombres y mujeres, sin embargo, en pacientes mujeres se ha observado irregularidades menstruales como amenorrea secundaria y desequilibrio asociado a la hormona luteinizante (LH)/hormona estimulante del folículo (FSH). En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina y femenina pueden verse comprometidas por el tratamiento con Everolimus.

Datos preclínicos de seguridad

La toxicidad preclínica de Everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos de raza *Minipig*, monos y conejos. Los principales órganos diana fueron los sistemas reproductores femenino y masculino (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de espermatozoides en los epidídimos y atrofia uterina) en varias especies, los pulmones (aumento de macrófagos alveolares) en ratas y ratones, páncreas (degranulación y vacuolación de células exócrinas en monos y cerdos *Minipig*, respectivamente, y degeneración de las células de los islotes en monos), y los ojos (opacidades lenticulares en la línea de sutura anterior) sólo en ratas. En ratas se observaron cambios menores en los riñones (exacerbación de lipofuscina relacionada con la edad en el epitelio tubular, aumentos en hidronefrosis) y en ratones (exacerbación de lesiones de base). No se observaron signos de toxicidad renal en monos o cerdos *Minipig*.

Everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis crónica en ratas, infección del plasma y el corazón por el virus de Coxsackie en monos, infección del tracto gastrointestinal por coccidios en cerdos *Minipig*, lesiones de la piel en ratones y monos). Estos efectos se observaron generalmente a niveles de exposición sistémica dentro del intervalo terapéutico o superior, con la excepción de los efectos en ratas, en las que aparecieron por debajo de la exposición terapéutica debido a una elevada distribución a tejidos.

En un estudio de fertilidad en ratas machos, se vio afectada la morfología testicular con dosis $\geq 0,5$ mg/kg, así como la motilidad espermática, el recuento de cabezas de espermatozoides y los niveles de testosterona plasmática disminuyeron a 5 mg/kg que causó una reducción de la fertilidad masculina. Se observó evidencia de reversibilidad.

En estudios de reproducción en animales no se vio afectada la fertilidad femenina. Sin embargo, dosis de Everolimus por vía oral en ratas hembras $\geq 0,1$ mg/kg (aproximadamente 4% de la AUC_{0-24h} en pacientes que reciben una dosis de 10 mg diarios) provocaron aumentos en las pérdidas preimplantación.

Everolimus cruzó la placenta y causó toxicidad al feto. En ratas, Everolimus causó embrio/fototoxicidad por debajo del nivel terapéutico de exposición sistémica, lo cual se manifestó como mortalidad y reducción en el peso fetal. La incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas (por ejemplo, fisura esternal) aumentó con 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, fue evidente la embriotoxicidad con el aumento de resorciones tardías.

Los estudios de genotoxicidad en los que se investigaron variables de genotóxicos relevantes no mostraron evidencia de actividad clastogénica o mutagénica. La administración de Everolimus durante un período de hasta 2 años no indicó ningún potencial oncogénico en ratones y ratas hasta con dosis más altas, correspondientes respectivamente a 3,9 y 0,2 veces la exposición clínica estimada.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de Everolimus sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debe advertirse a los pacientes que tengan precaución al conducir vehículos o utilizar máquinas si presentan fatiga durante el tratamiento con Everolimus.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad está basado en datos agrupados de 2879 pacientes tratados con Everolimus en once estudios clínicos, que consisten en cinco estudios Fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y seis estudios abiertos Fase I y Fase II, relacionado con las indicaciones autorizadas.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 1/10$) a partir de los datos de seguridad agrupados fueron (en orden decreciente): estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náuseas, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edema periférico, hiperglucemia, astenia, prurito, disminución de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea.

Las reacciones adversas grado 3-4 más frecuentes (incidencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$) fueron estomatitis, anemia, hiperglucemia, infecciones, fatiga, diarrea, neumonitis, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, proteinuria, linfopenia, hemorragia, hipofosfatemia, erupción, hipertensión, neumonía, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y diabetes mellitus. Los grados siguen la clasificación CTCAE, versión 3.0 y 4.03.

Tabla de reacciones adversas

La **Tabla 4** presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en el análisis agrupado que se consideró para la agrupación de datos de seguridad. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^{1,*}			
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia	Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia Linfopenia	Pancitopenia	Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Hiperglucemia, Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia Hipofosfatemia Diabetes mellitus Hiperlipidemia Hipopotasemia Deshidratación Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia Cefalea		Ageusia	
Trastornos oculares		Edema palpebral	Conjuntivitis	
Trastornos cardíacos			Insuficiencia cardíaca congestiva	
Trastornos vasculares		Hemorragia ² Hipertensión	Sofocos Trombosis venosa profunda	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis ³ Epistaxis Tos	Disnea	Hemoptisis Embolismo pulmonar	Síndrome de distrés respiratorio agudo
Trastornos	Estomatitis ⁴	Vómitos		

gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Boca seca Dolor abdominal Inflamación de las mucosas Dolor bucal Dispepsia Disfagia		
Trastornos hepato biliares		Aumento de AST Aumento de ALT		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Prurito	Piel seca Trastornos en las uñas Alopecia leve Acné Eritema Onicoclasia Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Exfoliación de la piel Lesión cutánea		Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria* Aumento de creatinina en sangre Insuficiencia renal*	Orina diaria aumentada Insuficiencia renal aguda*	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menstruación irregular ⁵	Amenorrea ⁵	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fatiga Astenia Edema periférico	Pirexia	Dolor de pecho no cardíaco Alteración en la cicatrización de heridas	
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso			

* Ver también **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

1 Incluye todas las reacciones dentro de las infecciones e infestaciones de clasificación de sistema de órganos, incluyendo frecuentes: neumonía, infección del tracto urinario; poco frecuentes: bronquitis, herpes zoster, septicemia, absceso y casos aislados de infecciones oportunistas (por ejemplo, aspergilosis, candidiasis, neumonía por *pneumocystis jirovecii* (carinii) (NPJ, NPC) y hepatitis B; y raras: miocarditis viral.

2 Incluye diferentes eventos de sangrado de los diferentes sitios no listados de forma individual.

3 Incluye muy frecuentes: neumonitis; frecuentes: enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar; y raras: hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis.

4 Incluye muy frecuentes: estomatitis; frecuentes: estomatitis aftosa, ulceración de la boca y lengua; poco frecuentes: glosodinia, glositis.

5 Frecuencia basada en la cantidad de mujeres de 10 a 55 años incluidas en los datos agrupados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En estudios clínicos y notificaciones espontáneas posautorización, se ha asociado Everolimus con:

- Casos graves de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace fatal. La reactivación de infección es un efecto esperado durante períodos de inmunosupresión.
- Eventos de insuficiencia renal, algunos con desenlace fatal, y proteinuria. Se recomienda controlar la función renal.
- Casos de neumonía por *pneumocystis jirovecii* (carinii) (NPJ, NPC), algunos con desenlace mortal.
- Casos de angioedema con y sin uso concomitante de inhibidores de ECA.



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

En estudios clínicos y en notificaciones espontáneas poscomercialización, se ha asociado Everolimus con amenorrea (amenorrea secundaria y otras irregularidades menstruales).

Pacientes de edad avanzada

En la agrupación de datos de seguridad, el 37% de los pacientes tratados con Everolimus tenían ≥ 65 años. El número de pacientes con una reacción adversa que supuso la interrupción del tratamiento fue superior en pacientes ≥ 65 años (20% frente 13%). Las reacciones adversas más frecuentes que supusieron la interrupción del tratamiento fueron neumonitis (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial), estomatitis, fatiga y disnea.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia con sobredosis notificada en humanos es muy limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. 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

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

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

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

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

**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°:

Elaborado en: IDIFARMA, DESARROLLO FARMACÉUTICO, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España para TAMARANG, S.A, 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.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



EVEROLIMUS TUTEUR®
Everolimus 2,5 mg – 5,0 mg – 10,0 mg
Comprimidos

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

TUTEUR
EVEROLIMUS 10 mg

Lote:
Vto:



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



EVEROLIMUS TUTEUR®
Everolimus 2,5 mg – 5,0 mg – 10,0 mg
Comprimidos

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

TUTEUR
EVEROLIMUS 2,5 mg

Lote:
Vto:



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE EVEROLIMUS TUTEUR® 5 mg

EVEROLIMUS TUTEUR®
EVEROLIMUS 5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Vía de administración oral.

Envase conteniendo 30 comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **EVEROLIMUS TUTEUR® 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°:

Lote:

Vto:

Elaborado en: IDIFARMA, DESARROLLO FARMACÉUTICO, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España **para** TAMARANG, S.A, 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.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 90 comprimidos.

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE EVEROLIMUS TUTEUR® 2,5 mg

EVEROLIMUS TUTEUR®
EVEROLIMUS 2,5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Vía de administración oral.

Envase conteniendo 30 comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **EVEROLIMUS TUTEUR® 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°:

Lote:

Vto:

Elaborado en: IDIFARMA, DESARROLLO FARMACÉUTICO, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España **para** TAMARANG, S.A, 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.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 90 comprimidos.

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE EVEROLIMUS TUTEUR® 10 mg

EVEROLIMUS TUTEUR®
EVEROLIMUS 10 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Vía de administración oral.

Envase conteniendo 30 comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **EVEROLIMUS TUTEUR® 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°:

Lote:

Vto:

Elaborado en: IDIFARMA, DESARROLLO FARMACÉUTICO, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España **para** TAMARANG, S.A, 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.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 90 comprimidos.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 28 DE ENERO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 865

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59380**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: TAMARANG S.A.

Representante en el país: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EVEROLIMUS TUTEUR 2,5 MG

Nombre Genérico (IFA/s): EVEROLIMUS

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

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)
--

EVEROLIMUS 2,5 mg

Excipiente (s)

BUTILHIDROXITOLUENO (E321) 0,06 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA (E-5) 22,5 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 24,82 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,63 mg NÚCLEO 1
LACTOSA ANHIDRA 74,5 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER PA/ALU/PVC-ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 6 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 5 BLISTERS CON 6 COMPRIMIDOS CADA UNO

ENVASE CONTENIENDO 15 BLISTERS CON 6 COMPRIMIDOS CADA UNO

Presentaciones: 30, 90

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE10

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tumores neuroendócrinos de origen pancreático EVEROLIMUS TUTEUR® 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO S.L.	POLIGONO MOCHOLI, C/ NOAIN, N°1 DE NOAIN 31110 (NAVARRA)	NAVARRA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO S.L.	POLIGONO MOCHOLI, C/ NOAIN, N°1 DE NOAIN 31110 (NAVARRA)	NAVARRA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO S.L.	POLIGONO MOCHOLI, C/ NOAIN, N°1 DE NOAIN 31110 (NAVARRA)	NAVARRA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	AV. EVA PERON 5824/30 Y DR. JOSE IGNACIO DE LA ROSA 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

d)Control de calidad:

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

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

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

Nombre comercial: EVEROLIMUS TUTEUR 5 MG

Nombre Genérico (IFA/s): EVEROLIMUS

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

EVEROLIMUS 5 mg

Excipiente (s)

BUTILHIDROXITOLUENO (E321) 0,11 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA (E-5) 45 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 49,64 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
LACTOSA ANHIDRA 149 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER PA/ALU/PVC-ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 6 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 5 BLISTERS CON 6 COMPRIMIDOS CADA UNO

ENVASE CONTENIENDO 15 BLISTERS CON 6 COMPRIMIDOS CADA UNO

Presentaciones: 30, 90

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE10

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tumores neuroendócrinos de origen pancreático EVEROLIMUS TUTEUR® 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO S.L.	POLIGONO MOCHOLI, C/ NOAIN, N°1 DE NOAIN 31110 (NAVARRA)	NAVARRA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO S.L.	POLIGONO MOCHOLI, C/ NOAIN, N°1 DE NOAIN 31110 (NAVARRA)	NAVARRA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO S.L.	POLIGONO MOCHOLI, C/ NOAIN, N°1 DE NOAIN 31110 (NAVARRA)	NAVARRA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	AV. EVA PERON 5824/30 Y DR JOSE IGNACIO DE LA ROSA 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

d) Control de calidad:

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

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

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

Nombre comercial: EVEROLIMUS TUTEUR 10 MG

Nombre Genérico (IFA/s): EVEROLIMUS

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

EVEROLIMUS 10 mg

Excipiente (s)

BUTILHIDROXITOLUENO (E321) 0,22 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA (E-5) 90 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 99,28 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO 1
LACTOSA ANHIDRA 298 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER PA/ALU/PVC-ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 6 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 5 BLISTERS CON 6 COMPRIMIDOS CADA UNO

ENVASE CONTENIENDO 15 BLISTERS CON 6 COMPRIMIDOS CADA UNO

Presentaciones: 30, 90

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO

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

DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE10

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tumores neuroendócrinos de origen pancreático EVEROLIMUS TUTEUR® 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO S.L.	POLIGONO MOCHOLI, C/ NOAIN, N°1 DE NOAIN 31110 (NAVARRA)	NAVARRA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO S.L.	POLIGONO MOCHOLI, C/ NOAIN, N°1 DE NOAIN 31110 (NAVARRA)	NAVARRA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO S.L.	POLIGONO MOCHOLI, C/ NOAIN, N°1 DE NOAIN 31110 (NAVARRA)	NAVARRA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	AV. EVA PERON 5824/30 Y DR JOSE IGNACIO DE LA ROSA 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

d) Control de calidad:

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

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

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

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000180-20-1

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



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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