

DISPOSICIÓN N° 8186



BUENOS AIRES, 17 DE JULIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000262-16-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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



DISPOSICIÓN N° 8186

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 8186



ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial XILCATOR y nombre/s genérico/s EVEROLIMUS , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 07/06/2017 16:12:56, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION09.PDF / 0 - 07/06/2017 16:12:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 07/06/2017 16:12:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 07/06/2017 16:12:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 07/06/2017 16:12:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 07/06/2017 16:12:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 07/06/2017 16:12:56 .

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

DISPOSICIÓN N° 8186



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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000262-16-2



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



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

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

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 prescripto 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 XILCATOR® y para qué se utiliza?

¿Qué es XILCATOR®?

XILCATOR® es un medicamento para el tratamiento del cáncer que inhibe el crecimiento de ciertas células tumorales en el organismo. Puede ser utilizado para tratar determinados cánceres avanzados y también crecimientos no oncológicos asociados con un desorden genético llamado Esclerosis Tuberosa o Complejo de Esclerosis Tuberosa en niños y adultos.

¿Para qué se utiliza XILCATOR®?

XILCATOR® se utiliza para el tratamiento de:

- Tumores Neuroendócrinos Avanzados (NET)Gastrointestinales, Pulmonares o Pancreáticos
- Cáncer de Riñón Avanzado (Carcinoma de células renales avanzado (RCC))
- Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes (SEGA, tumor de cerebro específico) asociado con Esclerosis Tuberosa (ET)
- Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endócrina previa en mujeres posmenopáusicas
- Complejo de Esclerosis Tuberosa (TSC) con Angiomiolipoma Renal (un tumor de los riñones), que no requiere cirugía inmediata.

¿Cómo actúa XILCATOR®?

La sustancia activa de **XILCATOR®** es Everolimus.

Tratamiento de Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos

El crecimiento de este tipo de cáncer de mama es estimulado por los estrógenos que son hormonas sexuales femeninas. Los inhibidores de la aromatasa reducen la cantidad de estrógeno y pueden enlentecer el crecimiento del cáncer de mama. La administración de **XILCATOR®** junto con un inhibidor de la aromatasa puede prevenir que las células de cáncer sean resistentes a la terapia hormonal, consecuentemente reduce el crecimiento del cáncer de mama y retrasa las recurrencias de esta enfermedad.

Tratamiento de Tumores Neuroendócrinos Avanzados

Los Tumores Neuroendócrinos son tumores raros los cuales pueden encontrarse en diferentes partes del cuerpo. **XILCATOR®** puede controlar estos tumores localizados en estómago e intestinos, pulmones o páncreas.



Tratamiento de Cáncer de Riñón Avanzado

XILCATOR® puede detener el desarrollo de nuevas células de cáncer y puede cortar el suministro de sangre al cáncer. Esto puede disminuir el crecimiento y la diseminación del cáncer de riñón.

Tratamiento de pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes asociado a Esclerosis Tuberosa

XILCATOR® puede reducir el tamaño de los tumores cerebrales que son causados por un trastorno genético llamado Esclerosis Tuberosa. Esto puede prevenir que los tumores causen problemas mientras crecen, como por ejemplo hidrocefalia (acumulación excesiva de fluido dentro del cerebro).

Tratamiento del TSC con Angiomiolipoma Renal

XILCATOR® puede reducir el tamaño del Angiomiolipoma Renal relacionado con un trastorno genético llamado Complejo de Esclerosis Tuberosa (TSC). Esto podría disminuir el riesgo de que el o los tumores causen complicaciones hemorrágicas y podría ayudar a la conservación de la función renal.

Monitoreo durante el tratamiento con XILCATOR®

Durante el tratamiento se le realizarán exámenes de sangre regularmente. Estos estudios controlarán la cantidad de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) en su organismo para evaluar si **XILCATOR®** está produciendo algún efecto no deseado en este tipo de células. Además se realizarán pruebas sanguíneas para evaluar la función de sus riñones (nivel de creatinina), la función hepática (nivel de transaminasas) y los niveles de azúcar y lípidos en sangre, ya que estos parámetros también pueden estar afectados por **XILCATOR®**.

Si usted recibe **XILCATOR®** para el tratamiento de Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes asociado a Esclerosis Tuberosa, son necesarios exámenes de sangre regulares para medir cuánto **XILCATOR®** hay en su sangre ya que esto ayudará a su médico a decidir cuánto **XILCATOR®** usted necesita tomar.

Ante cualquier duda acerca de **XILCATOR®**, o de la razón por la cual se le indicó esta medicación, consulte a su médico.

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

Siga cuidadosamente todas las instrucciones del médico. Pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto.

Tratamiento de Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, Tumores Neuroendócrinos avanzados o Cáncer de Riñón avanzado

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

Tratamiento del TSC con Angiomiolipoma Renal

XILCATOR® será recetado únicamente para usted por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con TSC.

Tratamiento de pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes asociado a Esclerosis Tuberosa

XILCATOR® le será recetado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes asociado a Esclerosis Tuberosa

No tome XILCATOR®

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

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, informe a su médico y no tome **XILCATOR®**.

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

Tenga especial cuidado con XILCATOR®

Si algo de lo siguiente aplica a usted informe a su médico antes de tomar **XILCATOR®**

- si tiene problemas en el hígado o si 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)
- si tiene alguna infección. Puede ser necesario realizar un tratamiento para controlar la infección antes de iniciar la terapia con **XILCATOR®**
- si previamente tuvo hepatitis B, dado que puede reactivarse durante el tratamiento con **XILCATOR®** (ver ítem 4)
- si está tomando otros medicamentos (ver **Uso de otros medicamentos**)
- si está embarazada, si sospecha que puede estar embarazada, o si existe alguna posibilidad de haber quedado embarazada durante el tratamiento con **XILCATOR®** (ver **Embarazo**).
- si está amamantando (ver **Lactancia**)
- si tiene agendado recibir alguna vacuna

¿Qué debe saber durante el tratamiento con XILCATOR®?

- **Problemas pulmonares o respiratorios:** Los pacientes pueden experimentar problemas pulmonares o respiratorios, como neumonitis, embolia pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria aguda. **Informe inmediatamente a su médico** si experimenta síntomas pulmonares/respiratorios nuevos o que se agravan, como tos, dolor del pecho o falta de aire, ya que los problemas respiratorios o pulmonares graves podrían tener consecuencias potencialmente mortales. Su médico podría tener que interrumpir de modo temporal o definitivo su tratamiento con **XILCATOR®** y agregar otro medicamento para ayudarle a sobrellevar este efecto secundario. Su médico puede reiniciar el tratamiento con **XILCATOR®** con una dosis más baja.
- **Infección:** **XILCATOR®** puede hacer más probable que contraiga una infección (como neumonía, infección de las vías urinarias, infección micótica o infección viral, incluida la reactivación de la hepatitis B). Algunas infecciones podrían ser graves y tener consecuencias potencialmente mortales. **Informe de inmediato a su médico** si experimenta síntomas de infección. Su médico podría tener que interrumpir de modo temporal o definitivo su tratamiento con **XILCATOR®** y agregar otro medicamento para ayudarle a controlar este efecto secundario.
- **Reacciones alérgicas:** Si durante el tratamiento con **XILCATOR®** se presentan síntomas como hinchazón de la lengua o de las vías aéreas y/o dificultad para respirar, estos pueden ser signos de una reacción alérgica seria. En ese caso contactar a su médico inmediatamente.
- **Úlceras bucales:** Los pacientes podrían experimentar úlceras y lesiones bucales. **Informe a su médico** si experimenta dolor o malestar en la boca, o si tiene úlceras abiertas en la boca. Es posible que el médico tenga que interrumpir de modo temporal o definitivo su tratamiento con **XILCATOR®**. Podría necesitar tratamiento con un enjuague o gel bucal. Algunos enjuagues y geles bucales pueden agravar las úlceras, así que no pruebe ningún producto sin consultar primero a su médico. Su médico puede reiniciar el tratamiento con **XILCATOR®** con la misma dosis o con una dosis más baja.
- **Desórdenes renales:** Se ha observado insuficiencia renal en algunos pacientes que reciben **XILCATOR®**. La insuficiencia renal puede ser grave y podría tener consecuencias posiblemente mortales. Su médico le vigilará la función renal durante el tratamiento con **XILCATOR®**.
- **Vacunación:** Si necesita recibir alguna vacuna durante el tratamiento con **XILCATOR®**, debe consultar a su médico antes de la administración de la misma. Para los pacientes pediátricos con SEGA, considere completar la serie recomendada de vacunas de virus vivos de la infancia, antes del inicio de la terapia de acuerdo con las pautas de tratamientos locales.

Uso de otros medicamentos

XILCATOR® puede afectar la forma cómo actúan otros medicamentos. Puede ser necesario modificar la dosis de **XILCATOR®**.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto incluye en particular:

- Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones. Esto incluye medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (antifúngicos como el ketoconazol, itraconazol y fluconazol), o medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas (antibióticos como claritromicina, telitromicina o eritromicina)



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

- Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis como la rifampicina o rifabutina.
- La hierba de San Juan, un producto a base de hierbas usado para el tratamiento de la depresión y otras condiciones (también conocido como *Hypericum Perforatum*).
- Algunos corticosteroides como la dexametasona, prednisona y prednisolona.
- Medicamentos para controlar las convulsiones o epilepsia (antiepilépticos como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).
- Algunos medicamentos usados para el tratamiento del SIDA como ritonavir, amprenavir, fosamprenavir, efavirenz, nevirapina.
- Algunos medicamentos usados para el tratamiento de condiciones cardíacas o de hipertensión arterial (bloqueantes de los canales de calcio como verapamilo y diltiazem).
- Ciclosporina, un medicamento utilizado para controlar el rechazo de órganos en pacientes trasplantados.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta u otros problemas cardiovasculares.
- Aprepitant, un medicamento utilizado para la prevención de náuseas y vómitos
- Midazolam, un medicamento utilizado para tratar convulsiones severas, o utilizado como sedante antes o durante la cirugía o un procedimiento médico.

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 para impedir la aparición de efectos colaterales adicionales causados por la combinación de estos medicamentos con **XILCATOR®**. Para pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes asociado a Esclerosis Tuberosa los cuales están tomando medicamentos anticonvulsivantes, un cambio en la dosis de esta medicación puede requerir un cambio en la dosis de **XILCATOR®**.

Mientras esté recibiendo el tratamiento con XILCATOR® NO debe iniciar una terapia con un nuevo medicamento sin consultar previamente con el médico que le indicó **XILCATOR®**. Esto incluye medicamentos de venta libre y derivados de hierbas o medicinas alternativas.

Toma de XILCATOR® con los alimentos y bebidas

Debe tomar **XILCATOR®** a la misma hora cada día, siempre consistentemente con las comidas o bien consistentemente siempre en ayuno. **No coma pomelo ni tome jugo de pomelo, tamarindo o naranja de Sevilla (naranja amarga)** mientras esté tomando **XILCATOR®** ya que puede aumentar la cantidad de **XILCATOR®** en la sangre, posiblemente a un nivel perjudicial.

Personas de edad avanzada (de 65 años o mayores)

Si usted tiene 65 o más años de edad, puede recibir **XILCATOR®** en la misma dosis que la población adulta más joven.

Niños y adolescentes

Para las siguientes indicaciones **XILCATOR®** no está indicado en niños u adolescentes:

- **Tratamiento de Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, Tumores Neuroendócrinos o de Cáncer de Riñón Avanzado**
- **Tratamiento del TSC con Angiomiolipoma Renal:**

Everolimus no debe ser usado en niños o adolescentes con TSC que tienen **Angiomiolipoma Renal**.

- En cambio para el tratamiento de pacientes con **Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes asociado a Esclerosis Tuberosa XILCATOR®** puede ser utilizado en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes los cuales tienen una función hepática normal.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento. Everolimus puede ser perjudicial para el feto y para el bebé durante la lactancia.



- No se recomienda el tratamiento con **XILCATOR®** durante el embarazo. Informe a su médico si está embarazada o piensa que puede estarlo. Su médico evaluará con usted el riesgo potencial de recibir **XILCATOR®** durante el embarazo.
- No debe amamantar durante el tratamiento con **XILCATOR®**. Informe a su médico si está amamantando.

Fertilidad

XILCATOR® puede comprometer la fertilidad del hombre y de la mujer. Se ha observado ausencia de períodos menstruales (amenorrea secundaria) en algunas mujeres tratadas con **XILCATOR®**.

Mujeres en edad fértil

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

XILCATOR® contiene lactosa

Los comprimidos de **XILCATOR®** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo antes de utilizar **XILCATOR®**.

3. ¿Cómo utilizar XILCATOR®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de **XILCATOR®** indicadas por su médico. No tome dosis mayores de la que su médico le indicó.

Cantidad de XILCATOR® que debe tomar

Su médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de **XILCATOR®** tomará. No cambie la dosis sin hablar primero con el médico.

Si **XILCATOR®** le causa ciertos efectos secundarios, es posible que el médico tenga que reducirle la dosis de **XILCATOR®**; o incluso interrumpir temporal o definitivamente su tratamiento con **XILCATOR®**.

No deje de tomar XILCATOR® a menos que su médico se lo indique.

Tratamiento de Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, Tumores Neuroendócrinos Avanzados, de Cáncer de Riñón Avanzado o TSC con Angiomiolipoma Renal

La dosis usual de **XILCATOR®** es de 10 mg, una vez al día.

Su médico podría recomendarle una dosis más alta o más baja con base en sus necesidades de tratamiento personales, p. ej., si tiene problemas hepáticos o si utiliza ciertos medicamentos adicionales.

Tratamiento de pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes asociado a Esclerosis Tuberosa

Su médico determinará la dosis de **XILCATOR®** dependiendo de su superficie corporal, el estado de su hígado y que medicamentos esté tomando. Los exámenes de sangre son necesarios durante el tratamiento con **XILCATOR®** para medir la cantidad de Everolimus en sangre y encontrar la mejor dosis diaria para usted. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico acerca de cuánto **XILCATOR®** utilizar.

XILCATOR® no debe utilizarse en niños y adolescentes (menos de 18 años de edad) con problemas hepáticos.

Cuándo tomar XILCATOR®

Tome **XILCATOR®** una vez al día, a la misma hora. Es importante recibir **XILCATOR®** a la misma hora todos los días para que se mantenga constante la cantidad del medicamento en sangre.



Cómo debe tomar XILCATOR®

Los comprimidos de **XILCATOR®** deben ser ingeridos por vía oral. Usted debe tomar **XILCATOR®** todos los días en el mismo horario, sin comida.

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

Si usted toma comprimidos para el tratamiento de pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes asociado a Esclerosis Tuberosa, y no puede ingerir los comprimidos, puede diluirlos en un vaso de agua:

- Coloque el o los comprimidos en un vaso con agua (conteniendo aproximadamente 30 ml).
- Mezclar suavemente el contenido hasta que los comprimidos se disuelvan (aproximadamente 7 min) y tomar Inmediatamente
- Enjuague el vaso con la misma cantidad de agua (aproximadamente 30 ml) y tome todo el contenido para asegurar la toma completa de la dosis de **XILCATOR®**.

Duración del tratamiento con XILCATOR®

Continúe el tratamiento con **XILCATOR®** por el tiempo que le indique su médico.

Si toma más XILCATOR® del que debiera

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. Presente el envase y este prospecto para que el médico conozca qué es lo que ha tomado. Puede ser necesario tratamiento urgente.

Si olvidó tomar XILCATOR®

Si olvidó tomar **XILCATOR®**, puede recibir esa dosis hasta 6 horas después del horario habitual.

Si recuerda haber olvidado la dosis diaria después de 6 horas del horario en que normalmente toma **XILCATOR®**, no tome la dosis por ese día. Al día siguiente, tome el comprimido en el horario habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de XILCATOR®?

Al igual que todos los medicamentos, **XILCATOR®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. **XILCATOR®** puede afectar los resultados de algunos análisis de sangre.

Deje de tomar **XILCATOR®** y busque ayuda médica de inmediato si usted o su hijo experimenta alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica.

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, labios, lengua o la garganta
- picazón severa, erupciones rojizas en la piel o hinchazón debajo de la piel.

Algunos efectos adversos pueden ser serios

Si usted experimenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico inmediatamente ya que esto podría tener consecuencias potencialmente mortales.

Efectos adversos observados durante el tratamiento de Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, de Tumores Neuroendócrinos Avanzados y Cáncer de Riñón Avanzado

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Aumento de la temperatura o escalofríos, signos de infección.



- Fatiga, pérdida de apetito, náuseas, ictericia (color amarillo de la piel), o dolor en el abdomen superior derecho, heces pálidas y orina oscura (también pueden ser signos de reactivación de la hepatitis B).
- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias, signos de inflamación de los pulmones (neumonitis).

Algunos efectos adversos son frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Sed excesiva, diuresis elevada, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (diabetes).
- Sangrado (hemorragia), por ejemplo en la pared del intestino.
- Disminución severa del gasto de orina, signos de insuficiencia renal.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

- Falta de aire, dificultad para respirar al estar acostado, hinchazón de los pies o las piernas, signos de insuficiencia cardíaca.
- Sarpullido, picazón, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareos, signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).
- Hinchazón y/o dolor en una de las piernas, por lo general en las pantorrillas. Enrojecimiento o calor en la piel en la zona afectada, señales de bloqueo de un vaso sanguíneo (vena) en las piernas, causadas por coagulación de la sangre. Inicio repentino de falta de aire, dolor en el pecho o tos con sangre, signos potenciales de embolismo pulmonar (una condición que ocurre cuando una o más arterias en los pulmones se bloquean).
- Producción de orina severamente disminuida, hinchazón en las piernas, sensación de confusión y dolor en la espalda, signos de insuficiencia renal repentina (insuficiencia renal aguda).

Algunos efectos adversos son raros

Estos efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes.

- Dificultad para respirar o respiración rápida (signos del síndrome de dificultad respiratoria aguda)
- La inflamación de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin deficiencia respiratoria (angioedema)

Efectos adversos graves observados durante el tratamiento del TSC

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias, signos de inflamación de los pulmones (neumonía).

Algunos efectos adversos son frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Hinchazón, sensación de pesadez u opresión, dolor, movilidad limitada de las partes del cuerpo, posible signo de acumulación anormal de líquido en tejidos blandos debido a una obstrucción del sistema linfático (linfedema)
- Erupción cutánea, prurito, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareos, síntomas de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

- Erupción de pequeñas ampollas llenas de líquido, que aparecen sobre la piel enrojecida, signos de infección viral que puede ser potencialmente grave (herpes zoster).
- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias, signos de inflamación de los pulmones (neumonía).
- Hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin deficiencia respiratoria (angioedema)

Otros posibles efectos secundarios

Otros efectos secundarios se enumeran a continuación. Si usted experimenta efectos adversos graves, informe a su médico.

La mayoría de los efectos secundarios son leves a moderados y normalmente desaparecen después de unos pocos días de la interrupción del tratamiento.



Otros efectos secundarios observados durante el tratamiento de Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, de Tumores Neuroendócrinos Avanzados y Cáncer de Riñón Avanzado

Algunos efectos secundarios son muy frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectara más de 1 de cada 10 pacientes.

- alto nivel de azúcar en la sangre (hiperglucemia)
- pérdida del apetito
- alteraciones del sabor (disgeusia)
- dolor de cabeza
- hemorragias nasales (epistaxis)
- tos
- úlceras en la boca
- molestias estomacales, como sensación de mareo (náuseas), diarrea
- erupciones en la piel
- picazón (prurito)
- debilidad o cansancio
- cansancio, falta de aire, mareos, palidez, señales de nivel bajo de glóbulos rojos (anemia)
- hinchazón de los brazos, manos, pies, tobillos u otras partes del cuerpo (signos de edema)
- alto nivel de lípidos en la sangre (hipercolesterolemia)

Si cualquiera de estos efectos lo afecta severamente, por favor, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- sangrados o formación de moretones espontáneos, signos de bajos niveles de plaquetas (trombocitopenia)
- sed, disminución del gasto urinario, orina oscura, piel seca enrojecida, irritabilidad (signos de deshidratación)
- dificultades para dormir (insomnio)
- dolor de cabeza, mareos, signos de presión arterial alta (hipertensión)
- fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones, señal de nivel bajo de glóbulos blancos (leucopenia, linfopenia, neutropenia)
- dificultad para respirar (disnea)
- Inflamación del revestimiento interior de la boca, estómago, intestino
- sequedad de boca
- ardor en el estómago o indigestión (dispepsia)
- malestar (vómitos)
- dificultad para tragar (disfagia)
- dolor abdominal
- acné
- erupción y dolor en las palmas de la mano o plantas del pie (síndrome de mano-pie)
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- dolor de las articulaciones
- dolor en la boca
- trastornos menstruales como periodos irregulares
- alto nivel de lípidos en la sangre (hiperlipidemia, triglicéridos elevados)
- bajo nivel de potasio en la sangre (hipopotasemia)
- bajo nivel de fosfato en la sangre (hipofosfatemia)
- piel seca
- alteraciones de las uñas
- alteraciones de las pruebas hepáticas en sangre (aumento de la alanina y aspartamo aminotransferasas)



- Análisis normal de sangre renal (aumento de la creatinina)
- proteínas en la orina

Si cualquiera de estos efectos lo afecta severamente, por favor, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

- debilidad, sangrado espontáneo o infecciones frecuentes con hematomas y signos de fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales, señal de nivel bajo de células sanguíneas (pancitopenia)
- pérdida del sentido del gusto (ageusia)
- tos con sangre (hemoptisis)
- ausencia de periodos menstruales (amenorrea)
- orinar con mayor frecuencia durante el día
- dolor en el pecho
- problemas de cicatrización de las heridas

Algunos efectos secundarios son raros

Estos efectos secundarios pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes.

- cansancio, falta de aire, mareos, palidez, señales de bajos niveles de glóbulos rojos (un tipo de anemia llamada aplasia eritrocitaria pura)

Si considera que alguno de las reacciones adversas lo afecta gravemente, informe a su médico.

Otros efectos secundarios observados durante el tratamiento del TSC

Algunos efectos secundarios son muy frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectara más de 1 de cada 10 pacientes.

- infección del tracto respiratorio superior
- dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis)
- dolor de cabeza, presión en los ojos, nariz o mejillas, signos de inflamación de los senos y las fosas nasales (sinusitis)
- infección de las vías urinarias
- alto nivel de lípidos en la sangre (hipercolesterolemia)
- disminución del apetito
- cefalea
- tos
- úlceras en la boca
- diarrea
- vómitos
- acné
- erupción cutánea
- sensación de cansancio o cansancio
- fiebre
- trastornos de la menstruación como la ausencia de periodos menstruales (amenorrea) o periodos irregulares

Si alguno de estos efectos secundarios lo afecta gravemente, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- infección del oído medio
- encías hinchadas y sangrantes, signos de inflamación de las encías (gingivitis)



- inflamación de la piel (celulitis)
 - dolor de garganta (faringitis)
 - sangrado espontáneo o hematomas, signos de nivel bajo de plaquetas (trombocitopenia)
 - bajo nivel de fosfato en la sangre (hipofosfatemia)
 - alto nivel de lípidos en la sangre (hiperlipidemia, triglicéridos elevados)
 - altos niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia)
 - cansancio, falta de aire, mareos, palidez, señales de bajos niveles de glóbulos rojos (anemia)
 - fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones, señal de nivel bajo de glóbulos blancos (leucopenia, linfopenia, neutropenia)
 - dolor de cabeza, mareos, síntomas de presión arterial alta (hipertensión)
 - hemorragia nasal (epistaxis)
 - dolor en la boca
 - molestias estomacales, como sensación de mareo (náuseas)
 - dolor abdominal
 - dolores fuertes en la zona baja del abdomen y en el área pélvica que pueden ser agudos, con irregularidades menstruales (quiste de ovario)
 - cantidad excesiva de gases en los intestinos (flatulencia)
 - estreñimiento
 - dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hinchazón y distensión del abdomen, signos de inflamación del revestimiento del estómago (gastritis, gastroenteritis viral)
 - un trastorno inflamatorio de la piel, caracterizado por enrojecimiento, comezón y quistes llenos de líquido que supuren, que pueden presentar escamas, costras o endurecimiento (dermatitis acneiforme)
 - sequedad de la piel
 - proteínas en la orina
 - trastornos menstruales como períodos con sangrado abundante (menorragia) o sangrado vaginal
 - irritabilidad
 - imposibilidad para dormir (insomnio)
 - agresividad
 - alto nivel de una enzima llamada deshidrogenasa de lactato en sangre, da información acerca de la salud de ciertos órganos
 - mayor nivel de la hormona de disparo de la ovulación (aumenta la hormona luteinizante en sangre)
- Si alguna de estas reacciones secundarias lo afecta gravemente, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

- tos con expectoración, dolor de pecho, fiebre, signos de inflamación de las vías respiratorias (bronquitis viral)
- alteraciones del gusto (disgeusia)
- trastornos menstruales como atrasos en periodos
- alto nivel de la hormona reproductiva femenina (aumenta el nivel sanguíneo de la hormona folículo estimulante)

Si nota cualquier otro efecto secundario no mencionado en esta guía, informe a su médico.

Si alguna de estas reacciones secundarias lo afecta gravemente, informe a su médico

Si usted nota cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta guía, por favor infórmelo a su médico.

5. Sobredosificación con XILCATOR®

Se conocen muy pocos casos de sobredosificación en seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una aceptable tolerabilidad aguda.

En todos los casos de sobredosificación se deben tomar medidas generales de apoyo.



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

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

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

6. Conservación de XILCATOR®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

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

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: butilhidroxitolueno, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

Presentación de XILCATOR®

XILCATOR® / EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg: Envases conteniendo 28, 30, 56, 60, 90 y 120 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

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

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

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

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

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

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



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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



Firma Digital

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



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

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XILCATOR® 2,5 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: butilhidroxitolueno, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

Cada comprimido de **XILCATOR® 5 mg** contiene: Everolimus 5 mg. Excipientes: butilhidroxitolueno, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

Cada comprimido de **XILCATOR® 10 mg** contiene: Everolimus 10 mg. Excipientes: butilhidroxitolueno, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de proteína quinasa.
Código ATC: L01XE10

INDICACIONES

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).
- Para el tratamiento de pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes (ASCG) asociado con Esclerosis Tuberosa (ET) que requiere intervención terapéutica, pero no es candidato para la resección quirúrgica curativa.
La efectividad de **XILCATOR®** se basa en un análisis del cambio del volumen de ASCG. No se ha demostrado beneficio clínico tal como la mejora en los síntomas relacionados.
- Para el tratamiento de pacientes con Tumores Neuroendócrinos Avanzados de Origen Pancreático (Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors, PNET) progresados en pacientes con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica.
La seguridad y eficacia de **XILCATOR®** en el tratamiento de pacientes con tumores carcinoides no han sido establecidas.
- Para el tratamiento de 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.
- Para el tratamiento de pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) con angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.
- Para el tratamiento de pacientes adultos con Tumores Neuroendócrinos (NET) progresivos, bien diferenciados y no funcionales de origen gastrointestinal o pulmonar, y con enfermedad no reseccable, localmente avanzada o metastásica.



ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor de la transducción de señales que actúa sobre mTOR (el blanco de rapamicina en los mamíferos) y más concretamente sobre mTORC1 (complejo 1 de la diana de rapamicina en los mamíferos). Ejerce su actividad a través de una interacción de alta afinidad con la proteína del receptor intracelular FKBP12. El complejo FKBP12/Everolimus se une a mTORC1, inhibiendo su capacidad de señalización. mTOR es una serina-treonina quinasa clave que desempeña una función central en la regulación del crecimiento, la proliferación y la supervivencia celulares. La regulación de la transducción de señales a través de mTORC1 es compleja, pues depende de mitógenos, de factores de crecimiento y de la disponibilidad de energía y de nutrientes. mTORC1 es un regulador esencial de la síntesis general de proteínas en las últimas etapas del sistema de PI3K/AKT; la regulación de este sistema falla en la mayoría de las neoplasias malignas humanas como también en enfermedades genéticas como TSC.

La señalización mTORC1 se efectúa a través de la modulación de la fosforilación de efectores corriente abajo, de los cuales los mejores caracterizados son los reguladores de la traducción la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión al factor de iniciación eucariota 4E (4E-BP). La interrupción de la función de S6K1 y 4E-BP1, como consecuencia de la inhibición mTORC1, interfiere con la traducción de los ARNm que codifican las proteínas fundamentales involucradas en la regulación del ciclo celular, la glucólisis y la adaptación a las condiciones de oxígeno bajas (hipoxia). Esto inhibe el crecimiento del tumor y la expresión de los factores inducibles por hipoxia (por ejemplo, factores de transcripción HIF-1); esto último resulta en la reducción de expresión de factores implicados en la potenciación de procesos angiogénicos tumorales (por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular VEGF) en múltiples tumores como el RCC y angiomiolipoma. Dos reguladores primarios de la señalización de mTORC1 son los supresores de los oncogenes del Complejo de Esclerosis Tuberosa 1 y 2 (TSC1, TSC2). La pérdida o inactivación de TSC1 o de TSC2 conduce a niveles de rheb-GTP elevados, una GTPasa de la familia ras, que interactúa con el complejo mTORC1 para provocar su activación. La activación de mTORC1 conduce a una cascada de señalización de quinasa corriente abajo, incluyendo la activación de la S6K1. Un sustrato del complejo mTOR 1 (mTORC1), S6K1 fosforila el receptor del estrógeno, que es responsable de la activación del receptor del ligando independiente. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y de la proliferación de las células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y vasos sanguíneos asociados a células del músculo liso. Acorde con el papel regulador central de mTORC1, se ha demostrado que Everolimus reduce la proliferación de células tumorales, la glucólisis y la angiogénesis en los tumores sólidos *in vivo*, y por lo tanto proporciona dos mecanismos independientes para inhibir el crecimiento tumoral: la actividad celular antitumoral directa y la inhibición del compartimiento del estroma tumoral.

La activación de la vía del mTOR es un cambio adaptativo clave llevando a la resistencia endocrina en el cáncer de mama. Varias vías de transducción de señales son activadas para escapar al efecto de la terapia endócrina. Otra vía es la de PI3K/Akt/mTOR, la cual es activada principalmente en células de cáncer de mama con remoción de terapia estrogénica a largo plazo y resistente a inhibidores de aromatasa (IA). Los estudios *in vitro* muestran que las células de cáncer de mama dependiente de estrógenos y HER2 + son sensibles a los efectos inhibidores de Everolimus, y que el tratamiento de combinación con Everolimus e inhibidores de la aromatasa, aumenta la actividad antitumoral de Everolimus de forma sinérgica. En células de cáncer de mama, la resistencia a IA debido a la activación de Akt puede ser revertido por la administración con Everolimus.

En el síndrome de esclerosis tuberosa, que es un trastorno genético, mutaciones que inactivan los genes de dichas proteínas (TSC1 o TSC2) provocan la aparición de hamartomas en todo el organismo.

Propiedades farmacodinámicas

Se encontró una correlación moderada entre la disminución de la fosforilación de 4E-BP1 (P4E-BP1) en el tejido tumoral y la C_{min} media de Everolimus en estado de equilibrio en sangre después de la administración diaria de 5 o 10 mg de Everolimus. Otros datos sugieren que la inhibición de la fosforilación de la quinasa



S6 es muy sensible a la inhibición de mTOR con Everolimus. La inhibición de la fosforilación de e1F-4G fue completa en todos los valores de C_{\min} después de la dosis diaria de 10 mg.

Una tendencia sugerente de una sobrevida libre de progresión más larga con una C_{\min} de Everolimus con mayor tiempo normalizado [definida como (área bajo la curva de C_{\min} tiempo desde el inicio de estudio a la hora del evento) / (tiempo desde el comienzo del estudio al evento)] fue evidente en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (pNET, cociente de riesgo 0,73; IC del 95%: 0,50 a 1,08) y en pacientes con tumor carcinoide avanzado (cociente de riesgo 0,66; IC del 95% 0,40 a 1,08). La C_{\min} de Everolimus impactó sobre la probabilidad de la reducción del tamaño del tumor ($p < 0,001$) con un odds ratio de 1,62 y 1,46, respectivamente, para un cambio en la exposición de 5 ng/ml a 10 ng/ml en pacientes con pNET avanzado y en pacientes con tumor carcinoide avanzado.

En los pacientes con TSC que tienen ASCG, un análisis basado en un modelo indicó que un aumento de 2 veces de la C_{\min} resultó en una reducción del tamaño del tumor en relación al basal del 13% (IC del 95%: -18,2%, -7,5%), que fue estadísticamente significativo a un nivel del 5%.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama Avanzado con receptores hormonales positivos

En un Estudio Clínico 1, aleatorio, doble ciego, multicéntrico Fase III de Everolimus + exemestano vs. Placebo + exemestano fue conducido en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores estrogénicos positivos, HER2/neu negativo con recurrencia o progresión seguido a terapia previa con letrozol o anastrozol. Las pacientes fueron aleatorizadas en una relación de 2:1 para recibir Everolimus/Placebo (10 mg día), en adición a exemestano (25 mg día). La aleatorización fue estratificada por sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa (+ vs.-) y por la presencia de metástasis visceral (+ vs. -). La sensibilidad a la terapia hormonal previa fue definida como (1) beneficio clínico documentado (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable ≥ 24 semanas) a por lo menos una terapia hormonal previa en un estadio avanzado o por lo menos 24 meses de terapia hormonal adyuvante previa a la recurrencia.

El punto final primario para el estudio fue la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) evaluada por el Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), basado en las evaluaciones de los investigadores (radiología local). El análisis de soporte de SLP fue basado en una revisión radiológica central independiente. Los puntos finales secundarios incluyeron Sobrevida Global (SG), Tasa de Respuesta Global (TRG), Tasa de Beneficio Clínico (TBC), Cambio en la Calidad de Vida (CV) y deterioro de ECOG PS. Los puntos finales adicionales incluyeron cambios en los marcadores óseos a las 6 y 12 semanas.

Un total de 724 pacientes fueron aleatorizados en una relación de 2:1 la rama de la combinación Everolimus (10 mg diarios) + exemestano (25 mg diarios) (N=485) o rama de placebo + exemestano (25 mg diarios) (N=239). Los dos grupos de tratamiento fueron balanceados con respecto a la demografía basal de las características de la enfermedad y a la historia de uso previo de antineoplásicos. La mediana de la edad de los pacientes fue 61 años (rango 20 a 93) y 75% eran caucásicos. La duración media del tratamiento ciego fue 24 semanas para los pacientes que recibían Everolimus más exemestano y 13,4 semanas para los que recibieron placebo más exemestano.

Los resultados de eficacia fueron obtenidos del análisis final después que se observaron 510 eventos locales de SLP y 320 eventos centrales de SLP. Pacientes en la rama de tratamiento placebo + exemestano no cruzaron al brazo de Everolimus en el momento de la progresión.

El estudio demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de Everolimus + exemestano sobre placebo + exemestano por una prolongación 2,45 veces mayor en la mediana de la SLP (mediana: 7,82 meses vs. 3,19 meses), resultando en una reducción del riesgo de progresión o muerte del 55% (SLP HR 0,45; 95% IC: 0,38, 0,54; test Log Rank, valor $p < 0,0001$ por evaluación de investigador local) (Ver **Tabla 7** y **Figura 1**).

Los análisis de SLP basados en evaluación radiológica central independiente fueron de soporte y mostraron una prolongación 2,6 veces mayor en la mediana de la sobrevida libre de progresión (11,01 meses vs. 4,14



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

meses), resultando en una reducción del riesgo progresión o muerte del 62% (SLP HR: 0,38; 95% IC: 0,31, 0,48; test Log Rank, valor p <0,0001) (Ver **Tabla 1** y **Figura 2**).

La respuesta objetiva de la evaluación del investigador basada en RECIST se observó en 12,6% de los pacientes (95% IC: 9,8, 15,9) en el brazo de tratamiento de Everolimus + exemestano vs. 1,7% (95% IC: 0,5-4,2) en el brazo de placebo + exemestano (p<0,0001 para la comparación entre ramas). La tasa de beneficio clínico para Everolimus + exemestano fue de 51,3% vs. 26,4% en el brazo control; p<0,0001 (ver **Tabla 1**).

Tabla 1: Estudio Clínico 1. Resultados de eficacia

Análisis	Everolimus ^a N= 485	Placebo ^a N= 239	Tasa de riesgo	Valor P
Sobrevida libre de progresión mediana (meses, 95 % IC)				
Revisión radiológica del investigador	7,82 (6,93 a 8,48)	3,19 (2,76 a 4,14)	0,45 (0,38 a 0,54)	<0,0001
Revisión radiológica independiente	11,01 (9,66 a 15,01)	4,14 (2,89 a 5,55)	0,38 (0,31 a 0,48)	<0,0001
Mejor respuesta global (% , 95 % IC)				
Tasa de respuesta objetiva (TRO) ^b	12,6 % (9,8 a 15,9)	1,7% (0,5 a 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Tasa de beneficio clínico ^c	51,3% (46,8 a 55,9)	26,4% (20,9 a 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e

a. Más exemestano

b. Tasa de respuesta objetiva = número de pacientes con RC o RR.

c. Tasa de beneficio clínico = número de pacientes con RC o RP o SD ≥ 24 semanas.

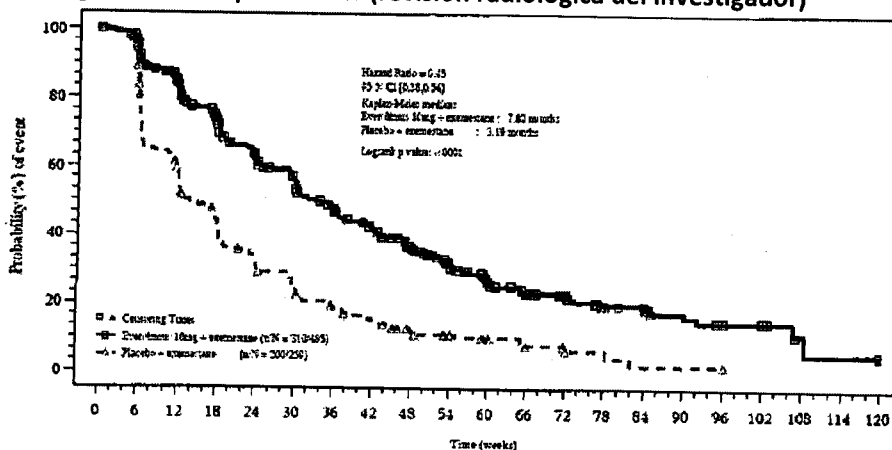
d. No aplica.

e. Valor P es obtenido a partir del análisis exacto de CMH usando una versión estratificada del test de permutación de Cochran-Armitage.

Al momento del análisis de la sobrevida general (SG) final, la mediana de la duración de SG fue 31 meses versus 26,6 meses para la rama Everolimus + exemestano versus la rama placebo + exemestano, respectivamente [HR= 0,89 (95% IC: 0,73 a 1,10; p=0,1426)].

La tasa a los doce meses de SLP fue de 33% de los pacientes que recibieron Everolimus + exemestano en comparación con el 11% en el grupo de exemestano placebo.

Figura 1: Estudio Clínico 1. Curvas de Sobrevida Libre de Progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica del investigador)



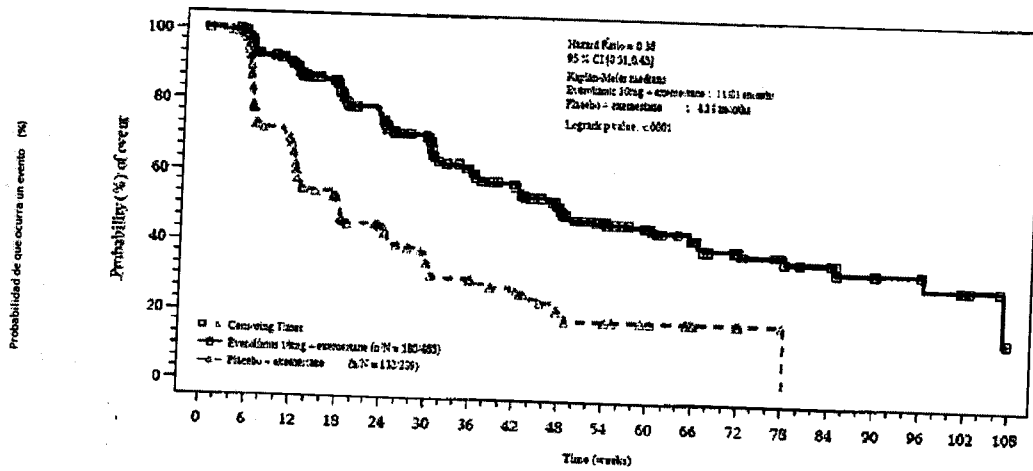
Number of Patients at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Everolimus	485	456	386	304	237	221	185	154	124	91	66	50	35	24	22	15	18	6	2	1	0
Placebo	239	169	122	95	67	50	30	30	21	15	10	8	5	3	1	1	0	0	0	0	0



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

El valor P unilateral se obtiene a partir de Log Rank test estratificada por la sensibilidad a la terapia hormonal previa y la presencia de metástasis visceral de IXRS.

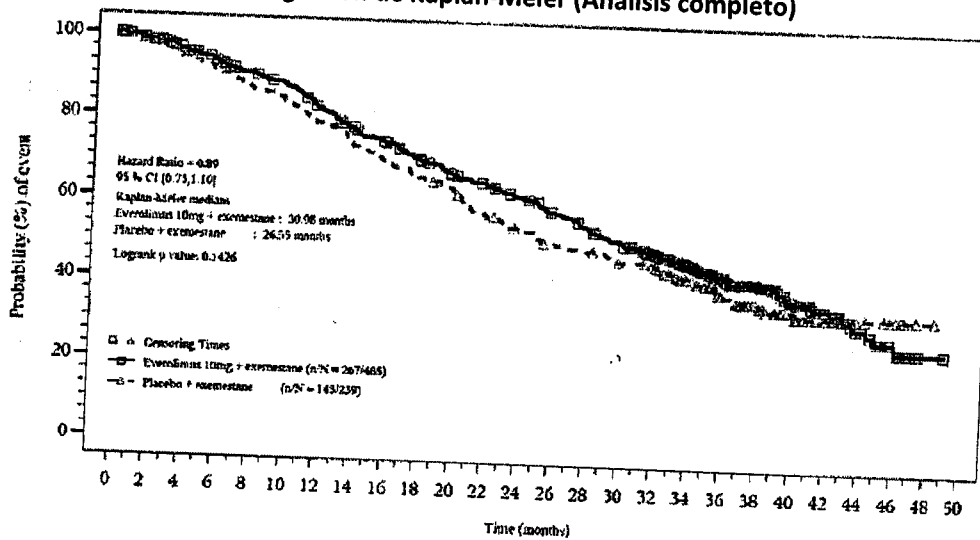
Figura 2: Estudio Clínico 1. Curvas de Sobrevida Libre de Progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica independiente)



Time(weeks)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108
Everolimus	435	427	359	292	239	211	186	160	108	77	62	48	32	21	16	11	10	5	0
Placebo	239	179	154	76	56	39	31	27	16	13	8	6	5	1	0	0	0	0	0

El valor P unilateral se obtiene a partir de Log Rank test estratificada por la sensibilidad a la terapia hormonal previa y la presencia de metástasis visceral de IXRS.

Figura 3: Estudio Clínico 1. Curvas de Sobrevida Libre de Progresión de Kaplan-Meier (Análisis completo)



Time(months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
Everolimus	485	471	448	429	414	399	373	347	330	311	292	279	266	248	232	216	196	154	118	91	54	39	23	11	1	0
Placebo	239	232	220	211	201	194	182	170	163	153	145	130	120	113	109	102	93	77	56	41	28	19	8	5	1	0

El valor P unilateral se obtiene a partir de Log Rank test estratificada por la sensibilidad a la terapia hormonal previa y la presencia de metástasis visceral de IXRS.



El efecto en el tratamiento del SLP estimado fue soportado por un análisis planeado de los subgrupos del SLP por evaluación del investigador. Para todos los subgrupos analizados, un efecto del tratamiento positivo fue visto con Everolimus + exemestano con un Hazard ratio vs. Placebo + exemestano entre 0,25 y 0,62 (Tabla 2). Los análisis de subgrupos demostraron un efecto de tratamiento homogéneo y consistente independientemente de la sensibilidad a la terapia hormonal previa y a la presencia de metástasis visceral, y entre los subgrupos de mayor pronóstico y demográficos.

Tabla 2: Análisis de SLP por investigador por subgrupo – Análisis completo

	N	Everolimus + exemestano	Placebo + exemestano	HR ¹	95% IC
	Mediana de SLP (meses)				
Sensibilidad a terapia hormonal previa					
No	114	6,83	2,83	0,55	0,35; 0,84
Si	610	8,05	3,94	0,43	0,35; 0,53
Presencia de metástasis visceral					
No	318	9,86	4,21	0,41	0,31; 0,55
Si	406	6,83	2,76	0,47	0,37; 0,60
Edad					
<65 años	449	8,31	2,92	0,38	0,30; 0,47
≥65 años	275	6,83	4,01	0,59	0,43; 0,80
Región					
Asia	137	8,48	4,14	0,60	0,40; 0,92
Europa	275	7,16	2,83	0,45	0,34; 0,61
América del Norte	274	8,41	2,96	0,38	0,28; 0,51
Otro	38	4,53	1,48	0,40	0,19; 0,87
Japón					
Japoneses	106	8,54	4,17	0,58	0,36; 0,94
No Japoneses	618	7,16	2,83	0,42	0,35; 0,51
Quimioterapia previa					
No	231	6,97	3,45	0,53	0,39; 0,73
Si	493	8,18	3,19	0,41	0,33; 0,52
Lesiones óseas al ingreso					
No	573	6,90	2,83	0,48	0,39; 0,58
Si	151	12,88	5,29	0,33	0,21; 0,53
PS basal					
0	435	8,25	4,11	0,48	0,38; 0,60
1 ó 2	274	6,93	2,76	0,39	0,29; 0,52
Receptores Hormonales					
Negativo	184	6,93	2,83	0,51	0,36; 0,73
Positivo	523	8,08	3,32	0,41	0,33; 0,51
Raza					
Asiáticos	143	8,48	4,14	0,62	0,41; 0,94
Caucásicos	547	7,36	2,96	0,42	0,34; 0,51
Otros	34	6,93	1,41	0,25	0,10; 0,66
Uso previo de terapia hormonal distinta a IANE (inhibidor de aromatasa no esteroideo)					
No	326	7,00	4,11	0,52	0,40; 0,68
Si	398	8,11	2,76	0,39	0,31; 0,50
Número de sitios de metástasis					
1	219	11,50	4,37	0,40	0,28; 0,57



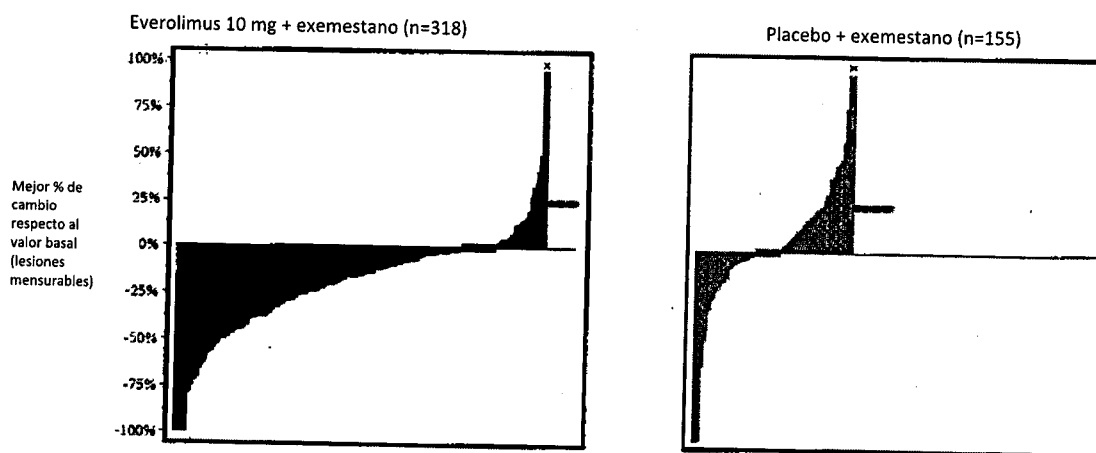
XILCATOR®/EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg – Comprimidos

2	232	6,70	3,45	0,52	0,39; 0,71
≥3	271	6,93	2,56	0,41	0,30; 0,54
Número de líneas previas					
1	118	8,05	4,37	0,60	0,39; 0,88
2	217	6,70	2,92	0,55	0,38; 0,81
≥3	389	7,16	2,79	0,36	0,27; 0,52

¹ Tasa de riesgo obtenida usando modelo Cox no estratificado.

La reducción tumoral fue evidente a partir de la correspondiente cascada de Plot. Los resultados indican que el 70,8% de las pacientes en el brazo de Everolimus + exemestano experimentaron una reducción tumoral vs. 29,7% para placebo + exemestano (Figura 4).

Figura 4. Reducción del Tumor: mayor cambio observado en el porcentaje a partir del estado basal en la suma de los diámetros más largos por investigador.



	Everolimus N (%)	Placebo N (%)
Disminución en el mejor cambio porcentual respecto al basal	225 (70,75%)	46 (29,68%)
Cambio nulo en el mejor cambio porcentual respecto al basal	27 (8,49%)	20 (12,90%)
Aumento en el mejor cambio porcentual respecto al basal	40 (12,58%)	57 (36,77%)
Cambio porcentual en la lesión objetiva disponible, pero no evaluable por la respuesta general de la lesión = PD *	26 (8,18 %)	32 (20,65%)

Las diferencias clínicamente o estadísticamente significativas no fueron observadas entre los dos brazos de tratamiento en términos de deterioro de ECOG PS (≥1) y las medianas de los tiempos hasta el deterioro (≥5%) de los puntajes de dominio de QLQ-C30.

Efectos en tejido óseo

No hay datos a largo plazo del efecto de Everolimus en el tejido óseo. Los datos comparativos obtenidos del Estudio Clínico 1, mostraron una mejoría en los marcadores séricos óseos durante las primeras 12 semanas de tratamiento, demostrando una mejoría a nivel óseo.

Tumores Neuroendócrinos Avanzados de origen Gastrointestinal, Pulmonar o Pancreático

El Estudio Clínico 2, un ensayo Fase III, aleatorizado, con doble ciego y multicéntrico, de comparación entre Everolimus más el mejor cuidado de soporte (MCS) y el placebo más el mismo MCS en pacientes con Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos Avanzados (pNET), demostró un beneficio clínico estadísticamente



significativo de Everolimus en comparación con el placebo debido a una prolongación 2,4 veces mayor de la mediana Sobrevida Libre de Progresión (SLP) (11,04 meses frente a 4,6 meses), que produjo una reducción de riesgo igual al 65% en la SLP (Hazard ratio [HR]: 0,35; IC 95%: 0,27-0,45; p<0,0001).

En el Estudio Clínico 2 participaron pacientes con pNET avanzados que habían sufrido progresión tumoral en los 12 meses precedentes. Se estratificó a los pacientes según si habían recibido o no quimioterapia citotóxica previa y según al estado funcional de la OMS (0 contra 1 y 2). Como parte del tratamiento complementario óptimo se admitió el uso de análogos de la somostatina.

El criterio principal de valoración del ensayo fue la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) evaluada a través de los RECIST (Criterios de evaluación de la respuesta aplicables a tumores sólidos), como por revisión radiológica del investigador. Cuando se tenían indicios de progresión por estudios radiológicos, el investigador podía revelar a los pacientes el tratamiento recibido, entonces los del grupo del placebo tenían la posibilidad de recibir Everolimus sin enmascaramiento.

Los criterios de valoración secundarios fueron la seguridad, la Tasa de Respuesta Objetiva (TRG de su sigla en inglés), ya sean Respuestas Completas (RC) o bien Parciales (RP), la duración de la respuesta y la Sobrevida Global (SG).

En total, 410 pacientes fueron repartidos aleatoriamente en dos grupos (1:1) para recibir Everolimus en dosis de 10 mg/día (N=207) o placebo (N=203). Los datos demográficos estaban bien equilibrados (la edad mediana fue de 58 años, el 55% era varones y el 78,5% de raza blanca). La mediana de duración del tratamiento del estudio ciego fue de 37,8 semanas para los pacientes que recibían Everolimus, y 16,1 semanas para los que recibieron placebo.

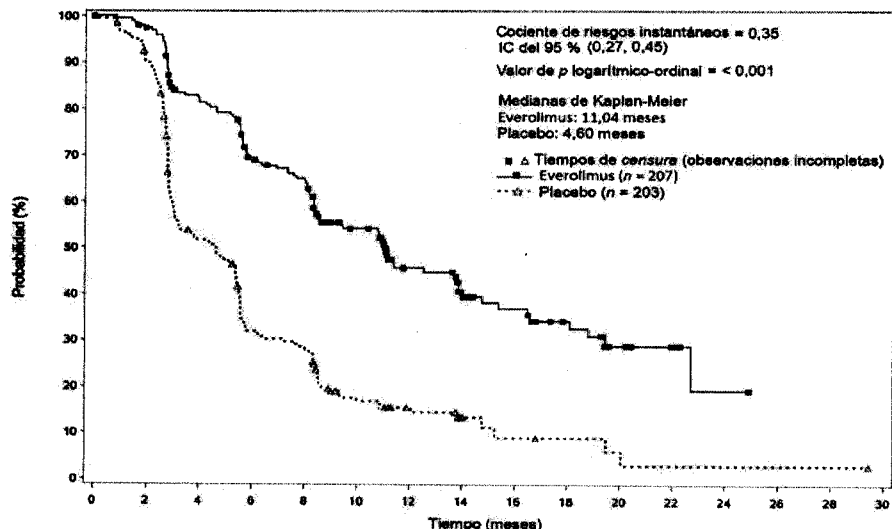
Tabla 3: Estudio Clínico 2. Resultados de sobrevida libre de progresión

Análisis	N	Everolimus N=207	Placebo N=203	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p ^b
	410	Mediana de Sobrevida Libre de Progresión (meses) (IC del 95%)			
Examen radiológico efectuado por el investigador		11,04 (8,41-13,86)	4,60 (3,06-5,39)	0,35 (0,27-0,45)	<0,0001
Examen radiológico independiente ^a		11,40 (10,84-14,75)	5,39 (4,34-5,55)	0,34 (0,26-0,44)	<0,0001

a. Incluye la validación (o arbitraje) debido a evaluaciones discrepantes entre el examen radiológico efectuado por el investigador y el examen radiológico central.

b. Valor de p unilateral desde el test de log-rank estratificado

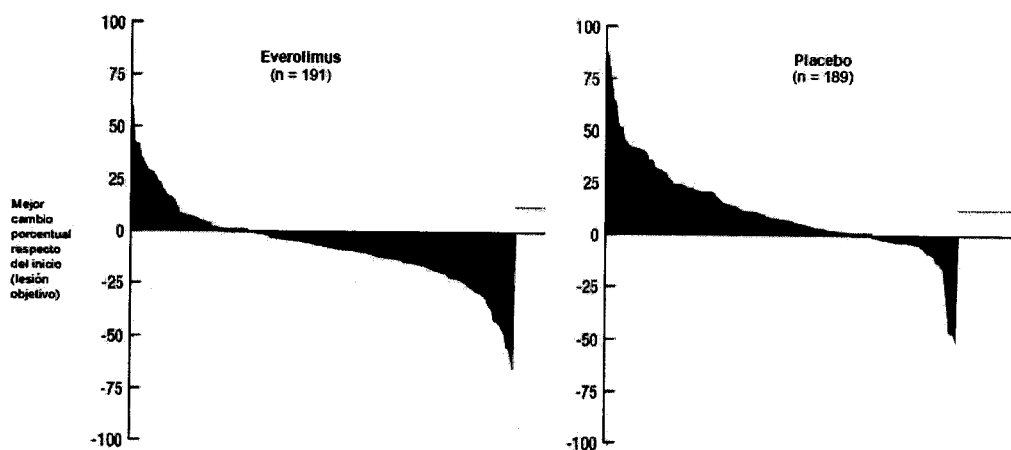
Figura 5: Estudio clínico 2. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión



Las tasas de Sobrevida Libre de Progresión a los 18 meses fueron del 34,2% en el grupo de Everolimus y del 8,9% en el del placebo.

La tasa de respuesta objetiva por evaluación del investigador fue de 4,8 % en el grupo de Everolimus en comparación con 2,0 % en el grupo de placebo. La reducción tumoral también fue evidente en la gráfica de cascada correspondiente. Los resultados indican que 64,4 % de los pacientes del grupo de Everolimus experimentaron reducción tumoral en comparación con 20,6 % del grupo de placebo (Figura 6).

Figura 6: Reducción tumoral: mejor cambio porcentual respecto del inicio en la suma de los diámetros mayores, según la evaluación del investigador



	Everolimus N (%)	Placebo N (%)
Disminución en el mejor cambio porcentual respecto al basal	123 (64,4%)	39 (20,6%)
Cambio nulo en el mejor cambio porcentual respecto al basal	11 (5,8%)	10 (5,3%)
Aumento en el mejor cambio porcentual respecto al basal	43 (22,5%)	112 (59,3%)



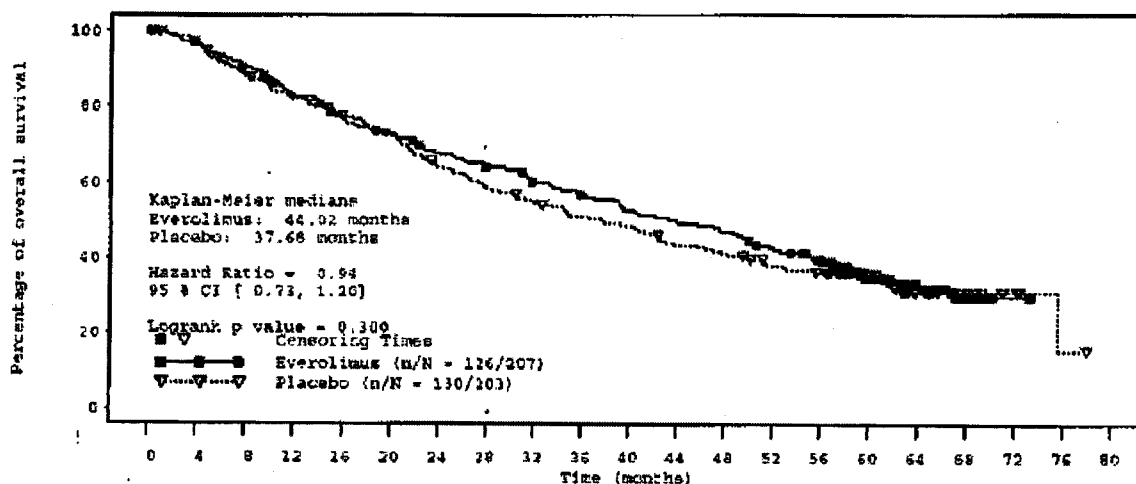
Cambio porcentual en la lesión objetiva disponible, pero no evaluable por la respuesta general de la lesión = PD * 14 (7,3 %) 28 (14,8%)

* Los pacientes para quienes no se dispuso del mejor cambio porcentual en las lesiones objetivo o éste fue no evaluable por la respuesta general de la lesión "se desconoce", fueron excluidos de este análisis. En los porcentajes se usa como denominador la cantidad de pacientes (n) evaluables restantes.

Los resultados de la sobrevida global (SG) aún no están listos y no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en SG [HR = 0,99 (IC de 95 %, 0,68 a 1,43) en un análisis actualizado]. El cruzamiento de > 72 % de los pacientes del grupo de placebo al de Everolimus abierto después de la progresión de la enfermedad, probablemente generó confusión en la detección de cualquier diferencia en SG relacionada con el tratamiento.

Al momento del análisis final de la sobrevida global (SG), la duración media de SG fue de 44 meses para el grupo con Everolimus y 37,7 meses para el grupo placebo [HR=0,94 (95% IC 0,73 a 1,20)]; p=0,30 (Figura 7). Después de la progresión de la enfermedad, ocurrió un cruzamiento en 172 pacientes de 203 (84,7%) del grupo placebo aleatorio al de Everolimus abierto y pudo haber generado una confusión en la detección de cualquier diferencia en SG relacionada con el tratamiento.

Figura 7: Gráfico Kaplan-Meier de sobrevida global (Análisis completo).



No. of patients still at risk table with columns for Time (months) from 0 to 96 and rows for Everolimus and Placebo.

El Estudio clínico 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, Fase III de Everolimus más el mejor cuidado de soporte (MCS) en comparación con el placebo más la mejor terapia de soporte, se realizó en pacientes con tumores neuroendocrinos no funcionales avanzados (NET) de origen gastrointestinal o pulmonar sin historial de síntomas relacionados con el síndrome carcinoide ni síntomas activos del mismo. La aleatorización se estratificó según el uso anterior del análogo de somatostatina (SSA), el origen del tumor y el grado de actividad conforme a la OMS.

El criterio principal de valoración del estudio fue la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) evaluada con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST modificados), con base en la evaluación radiológica independiente. El análisis complementario de SLP se basó en la revisión del investigador local.

Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa general de respuesta (TRG), la tasa de control de la enfermedad (DCR= la proporción de pacientes con la mejor respuesta global completa, respuesta parcial o enfermedad estable), la seguridad, el cambio en la calidad de vida (CV) por medio de FACT-G y el tiempo hasta el deterioro de PS de la OMS.



Se aleatorizó a un total de 302 pacientes en una relación 2:1 para que recibieran Everolimus (10 mg diariamente) (n=205) o el placebo (n=97). Los dos grupos de tratamiento estuvieron equilibrados en relación a los datos demográficos iniciales, las características de la enfermedad y el historial de uso previo del análogo de la somatostatina (SSA). La mediana de la edad de los pacientes fue de 63 años (intervalo de 22 a 86) y 76% eran de raza caucásica. La mediana de la duración del tratamiento a ciego fue de 40,4 semanas en el caso de los pacientes que recibieron Everolimus y de 19,6 semanas en el caso de los que recibieron el placebo. Los pacientes en el grupo de placebo no realizaron el cruzamiento a Everolimus al momento de la progresión.

Se obtuvieron los resultados de eficacia del análisis final de SLP después de que se observaron 178 eventos de SLP según revisión radiológica independiente.

El estudio demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de Everolimus sobre placebo con una prolongación de 2,8 veces de la mediana de SLP (HR 0,48, IC del 95%: 0,35, 0,67; valor p de la prueba de intervalo logarítmico estratificado unilateral < 0,0001) según la evaluación independiente (ver la **Tabla 4** y la **Figura 8**).

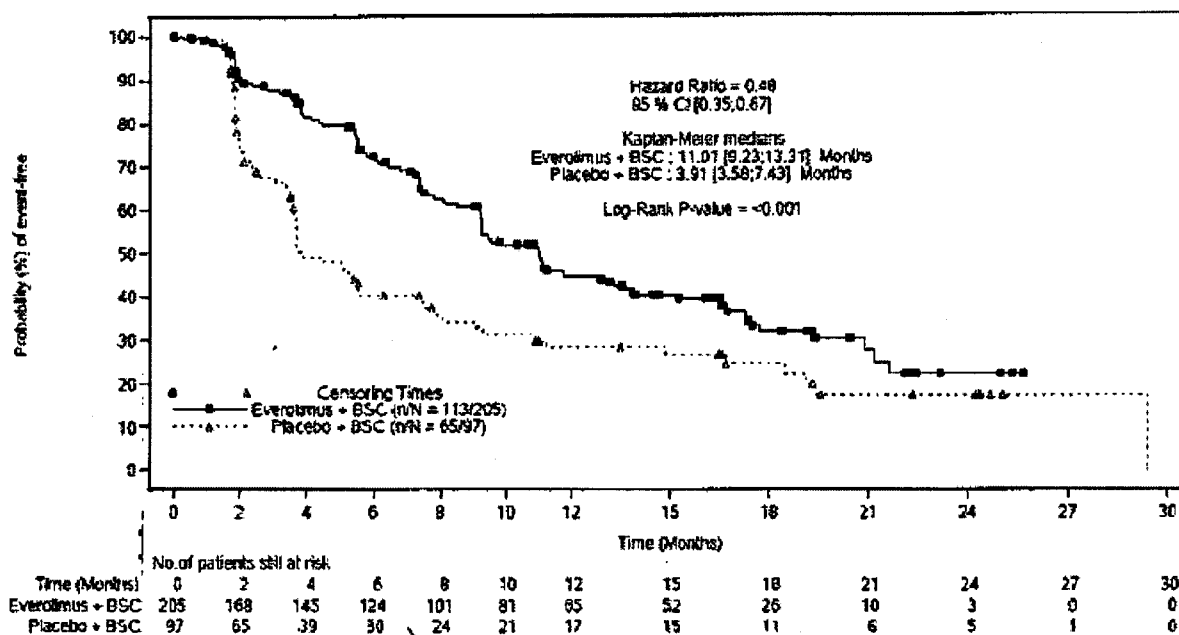
El análisis de SLP con base en la evaluación del investigador local fue complementaria y mostró una prolongación de 2,5 veces en la mediana de Sobrevida Libre de Progresión (13,96 meses en comparación con 5,45 meses), lo que resultó en una reducción de riesgo de 61% de progresión o muerte (HR 0,39; IC del 95%: 0,28, 0,54; valor p de la prueba de intervalo logarítmico estratificado unilateral < 0,0001) (ver la **Tabla 4** y la **Figura 9**).

Tabla 4: Estudio 3. Resultados de sobrevida libre de progresión.

Análisis	N	Everolimus N=205	Placebo N=97	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p ^b
	302	Mediana de Sobrevida Libre de Progresión (meses) (IC del 95%)			
Revisión radiológica independiente		11,01 (9,2 a 13,3)	3,91 (3,6 a 7,4)	0,48 (0,35 a 0,67)	<0,0001
Revisión radiológica del investigador		13,96 (11,2 a 17,7)	5,45 (3,7 a 7,4)	0,39 (0,28 a 0,54)	<0,0001

(^a) Valor p unilateral de una prueba de intervalo logarítmico estratificado.

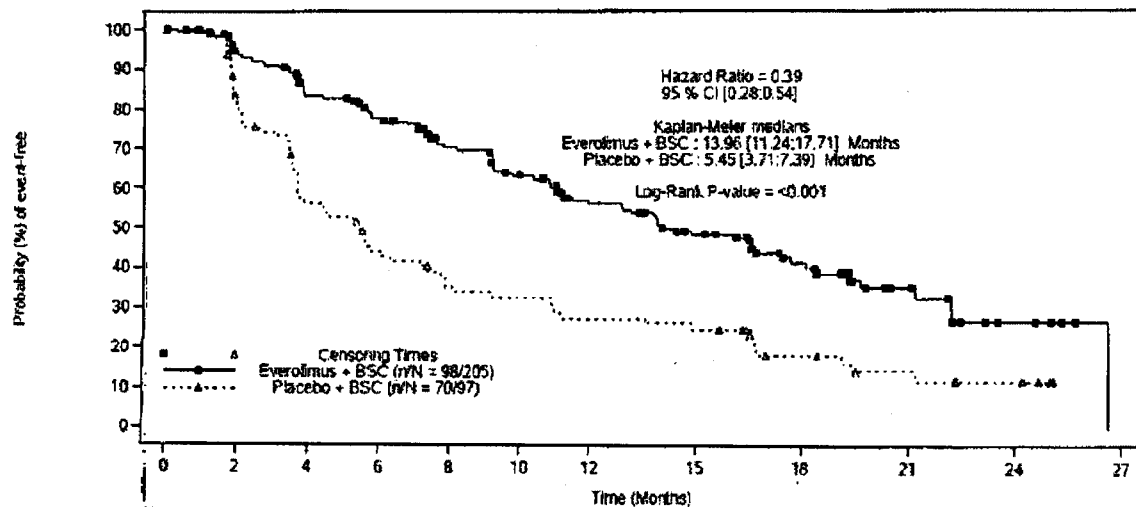
Figura 8: Estudio Clínico 3. Curvas de Sobrevida Libre de Progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica independiente).



- [1] P-value is obtained from the stratified log-rank test

Hazard Ratio= 0,48	Cociente de riesgo= 0,48
95% CI [1,35; 0,67]	IC del 95% [0,35; 0,67]
Kaplan-Meier medians	Medianas de Kaplan-Meier
Everolimus + BSC: 11,01 [9,23; 13,31] months	Everolimus + BSC: 11,01 [9,23; 13,31] meses
Placebo + BSC: 3,91 [3,58; 7,43] months	Placebo + BSC: 3,91 [3,58; 7,43] meses
logrank p=<0,001	Valor p por rango logarítmico= < 0,001
Censoring times	Momentos de censura
Everolimus + BSC (n/N= 113/205)	Everolimus + BSC (n/N= 113/205)
Placebo + BSC (n/N= 65/97)	Placebo + BSC (n/N= 65/97)
Time (months)	Tiempo (meses)
No. of patients still at risk	Número de pacientes aún en riesgos
Probability (%) of event-free	Probabilidad (%) de estar libre de eventos
[1] P-value is obtained from the stratified log-rank test	[1] El valor p se obtiene de la prueba de rango logarítmico estratificado
Everolimus + BSC	Everolimus + BSC
Placebo + BSC	Placebo + BSC

Figura 9. Estudio Clínico 3: Curvas de Sobrevida Libre de Progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica del investigador)



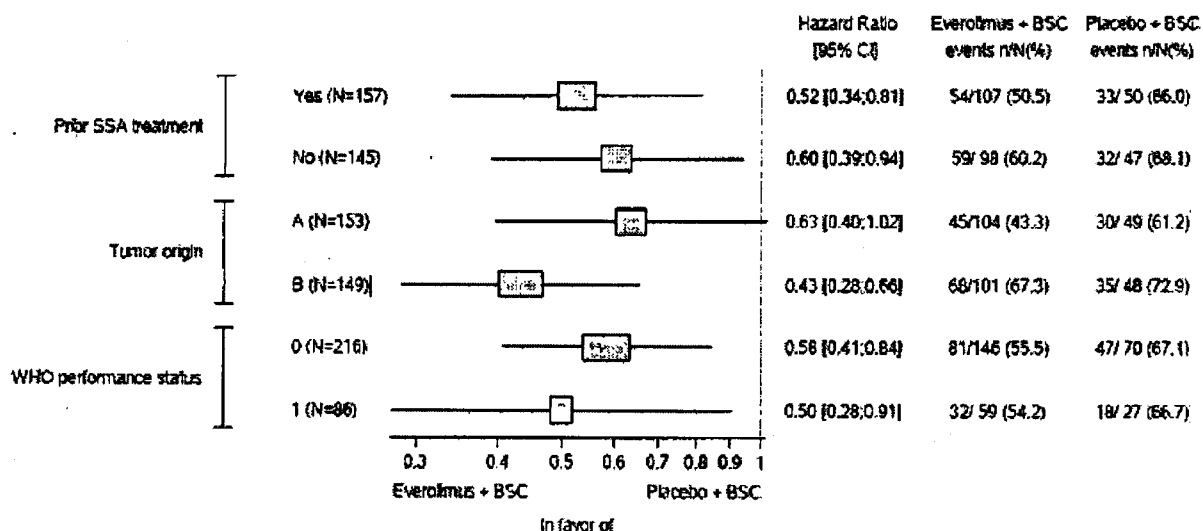
Time (Months)	No. of patients still at risk
0	205 97
2	171 70
4	148 47
6	132 35
8	108 27
10	93 25
12	75 21
15	58 19
18	33 10
21	15 6
24	5 4
27	0 0

[1] P-value is obtained from the stratified log-rank test.
Hazard ratio is obtained from stratified Cox model.

Hazard Ratio= 0,39	Cociente de riesgo= 0,39
95% CI [0,28; 0,54]	IC del 95% [0,82; 0,54]
Kaplan-Meier medians	Medianas de Kaplan-Meier
Everolimus + BSC: 13,96 [11,24; 17,71] months	Everolimus + BSC: 13,93 [11,24; 17,71] meses
Placebo + BSC: 5,45 [3,71; 7,39] months	Placebo + BSC: 5,45 [3,71; 7,39] meses
logrank p value=<0,001	Valor p por rango logarítmico= < 0,001
Censoring times	Momentos de censura
Everolimus + BSC (n/N= 98/205)	Everolimus + BSC (n/N= 98/205)
Placebo + BSC (n/N= 70/97)	Placebo + BSC (n/N= 70/97)
Time (months)	Tiempo (meses)
No. of patients still at risk	Número de pacientes aún en riesgos
Probability (%) of event-free	Probabilidad (%) de estar libre de eventos
[1] P-value is obtained from the stratified log-rank test	[1] El valor p se obtiene de la prueba de rango logarítmico estratificado
Everolimus + BSC	Everolimus + BSC
Placebo + BSC	Placebo + BSC
Hazard ratio is obtained from stratified Cox model	El cociente de riesgos se obtiene del modelo de Cox estratificado

El beneficio general de SLP favoreció a Everolimus en los subgrupos de estratificación de pronóstico y datos demográficos predefinidos (ver la **Figura 10**). Un análisis retrospectivo de subgrupos de SLP respecto a los sitios de origen de tumor (gastrointestinal, pulmonar y tumor neuroendocrino de origen primario desconocido) mostró un beneficio positivo SLP (ver la **Figura 11**).

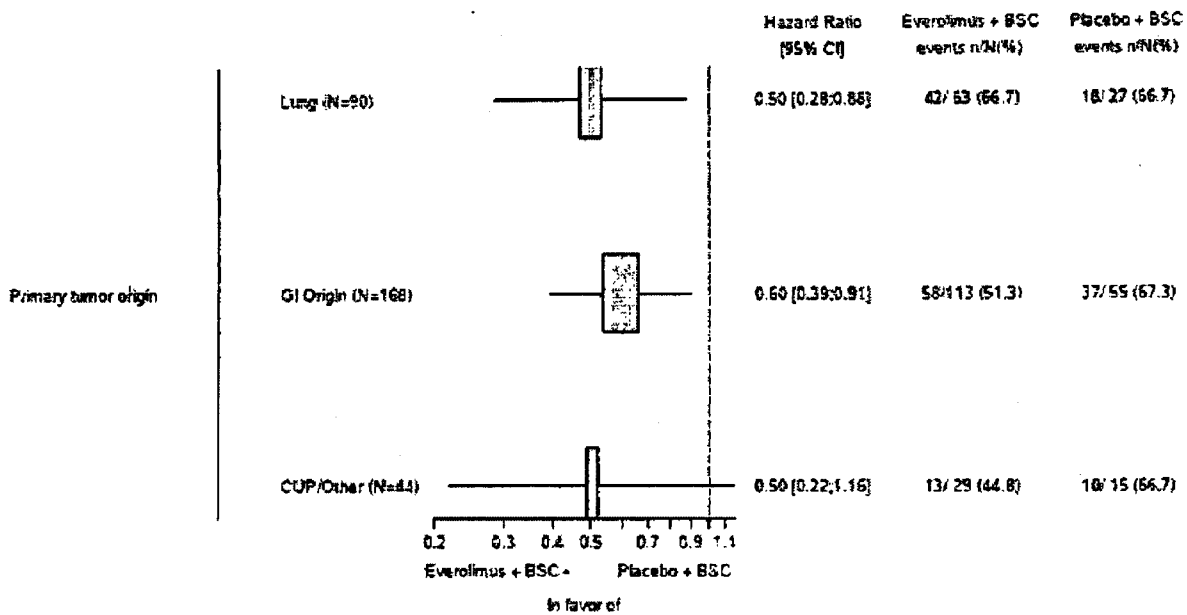
Figura 10. Gráfica de Forest del efecto del tratamiento sobre la SLP con base en la revisión radiológica independiente por subgrupos basados en factores de estratificación (conjunto de análisis completo).



- Hazard ratio is obtained from unstratified Cox model
- The somatostatin analogs (SSA) pretreated stratum is defined as patients who had continuously received SSA for >=12 weeks any time prior to study inclusion.
- The tumor origin stratum is A for appendix, caecum, jejunum, ileum, duodenum and carcinoma of unknown primary (CUP).
- The tumor origin stratum is B for lung, stomach, rectum, and colon except caecum.
- Stratification factors are as per IRT.

Hazard Ratio [95% CI]	Cociente de riesgo [IC del 95%]
Everolimus + BSC events n/N (%)	Eventos con Everolimus + BSC n/N (%)
Placebo + BSC events n/N (%)	Eventos con placebo + BSC n/N (%)
Prior SSA treatment	Antes del tratamiento con SSA
Tumor origin	Origen del tumor
WHO performance status	Grado de actividad de la OMS
Everolimus + BSC	Everolimus + BSC
Placebo + BSC	Placebo + BSC
In favor of	A favor de
Hazard ratio is obtained from stratified Cox model	El cociente de riesgos se obtiene del modelo de Cox estratificado
The somatostatin analogs (SSA) pretreated stratum is defined as patients who had continuously received SSA for > = 12 weeks any time prior to study inclusion.	El subgrupo pretratado con análogos de la somatostatina (SSA) se define como los pacientes que recibieron continuamente SSA durante al menos 12 semanas en cualquier momento antes de incluirlos en el estudio.
The tumor origin stratum is A for appendix, caecum, jejunum, ileum, duodenum and carcinoma of unknown primary (CUP)	El subgrupo pretratado de origen del tumor es A para apéndice, ciego, yeyuno, íleo, duodeno y carcinoma de origen principal desconocido (CUP).
The tumor origin stratum is B for lung, stomach, rectum and colon except caecum.	El subgrupo de origen del tumor es B para pulmón, estómago, recto y colon, excepto el ciego.
Stratification factors are as per IRT.	Los factores de estratificación son conformes a IRT.

Figura 11. Gráfica de Forest del hazard ratio para SLP basado en una evaluación en una evaluación radiológica independiente por análisis de subgrupos, según el sitio de origen del tumor en GI, pulmón y carcinoma de origen desconocido (conjunto de análisis completo).

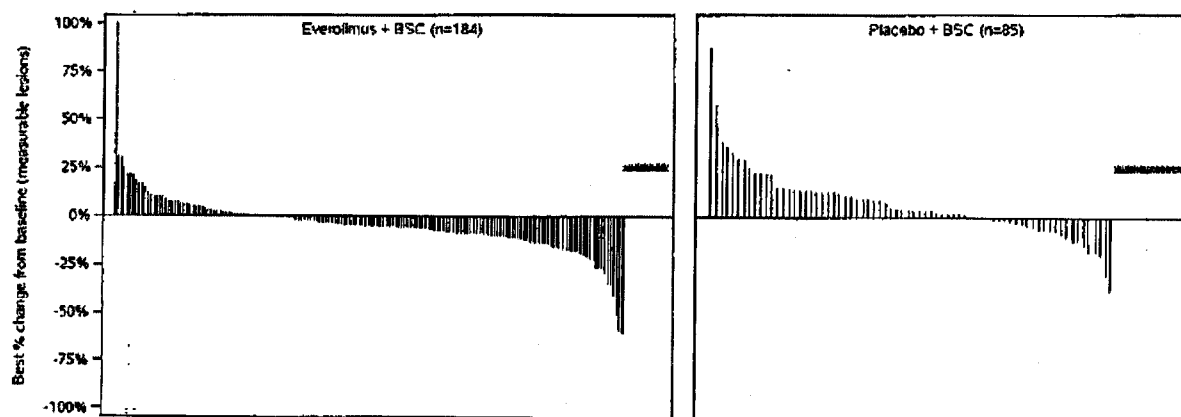


- Hazard ratio is obtained from unstratified Cox model
 - Stomach, Colon, Rectum, Appendix, Caecum, Ileum, Duodenum and Jejunum are grouped as GI origin.

Hazard Ratio [95% CI]	Cociente de riesgo [IC del 95%]
Everolimus + BSC Eventos n/N (%)	Eventos con Everolimus + BSC n/N (%)
Placebo + BSC events n/N (%)	Eventos con placebo + BSC n/N (%)
Lung (N=90)	Pulmón (N=90)
GI Origin (N=168)	Origen GI (N=168)
CUP/Other (N=44)	CUP/Otro (N=44)
Everolimus + BSC	Everolimus + BSC
Placebo + BSC	Placebo + BSC
In favor of	A favor de
Hazard ratio is obtained from stratified Cox model	El cociente de riesgos se obtiene del modelo de Cox estratificado
Stomach, Colon, Rectum, Appendix, Caecum, Ileum, Duodenum and Jejunum, are grouped as GI origin.	Estómago, colon, recto, apéndice, ciego, íleo, duodeno y yeyuno se agrupan como origen GI.

La tasa de repuesta global según la evaluación independiente fue de 2% en el grupo de Everolimus en comparación con 1% en el grupo placebo. LA tasa de control de la enfermedad (RC o RP o SD) para Everolimus fue 82,4% en comparación con 64,9% en el brazo del placebo. La reducción del tumor también fue evidente en la gráfica correspondiente de cascada. Los resultados indican que 63,6% de los pacientes en el grupo de Everolimus presentaron reducción del tumor en comparación con 25,9% en el caso del placebo (ver Figura 12).

Figura 12. Reducción tumoral: mejor cambio porcentual respecto del inicio en la suma de los diámetros mayores, según la evaluación radiológica independiente



	Everolimus + BSC	Placebo + BSC
Decrease in best percentage change from baseline	63.6%	25.9%
Increase/zero change in best percentage change from baseline	28.8%	58.8%
* % change in target lesion contradicted by overall lesion response = PD	7.6%	15.3%

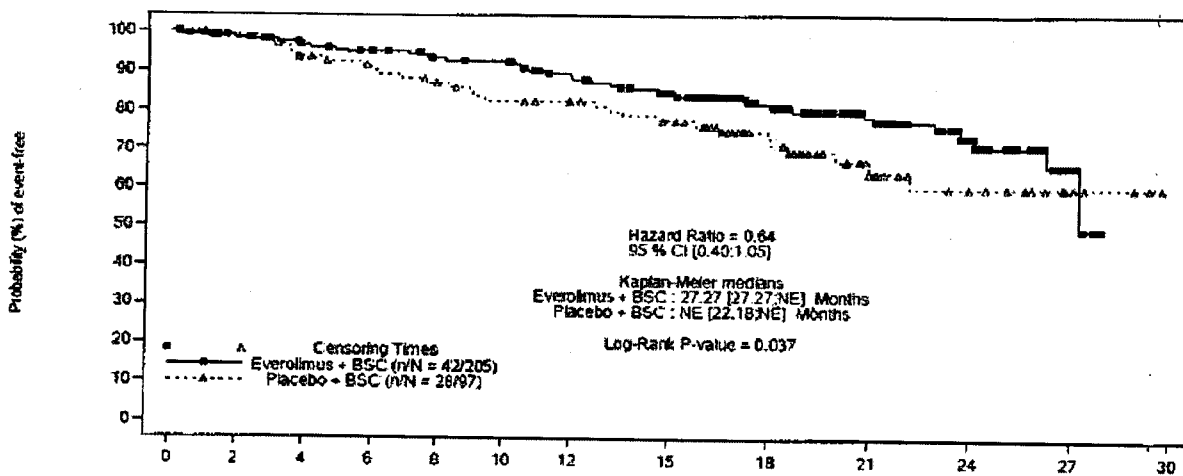
Patients for whom the best % change in target lesions was not available and patients for whom the best % change in target lesions was contradicted by overall lesion response = UNK were excluded from the analysis, percentages above use n as denominator.

Everolimus + BSC (n=184)	Everolimus + BSC (n=184)
Placebo + BSC (n=85)	Placebo + BSC (n=85)
Best % change from baseline (measurable lesions)	Mejor cambio % con respecto al inicio (lesiones medibles)
Everolimus + BSC	Everolimus + BSC
Placebo + BSC	Placebo + BSC
Decrease in best percentage change from baseline	Diminución del mayor cambio porcentual con respecto al inicio
Increase/zero change in best percentage change from baseline	Aumento o ausencia de cambios en el mejor cambio porcentual con respecto al inicio
% change in target lesion contradicted by overall lesion response= PD	% de cambio en la lesión objeto incongruente con la respuesta global de la lesión= PD
Patients for whom the best % change in target lesions was not available and patients from whom the best % change in target lesions was contradicted by overall lesion response= UNK were excluded from the analysis, percentages above use N as denominator	Los pacientes en quienes el mejor cambio porcentual en las lesiones objeto no estaba disponible y pacientes en quienes el mejor cambio porcentual en lesiones objeto fue incongruente con la respuesta global de la lesión = UNK se excluyeron del análisis, los porcentajes anteriores usan N como denominador

El análisis de la supervivencia global (SG) aún no se realizó. En el primer análisis intermedio, se observaron 42 (20,5%) muertes en el brazo de Everolimus en comparación con 28 (28,9%) muertes en el brazo de placebo; sin embargo, los resultados de este análisis no cumplieron con el límite de suspensión previamente especificado para significación estadística [HR (IC del 95%: 0,40 a 1,05; p=0,037) =0,64] (ver Figura 13).



Figura 13. Estudio 3 Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia global (conjunto del análisis completo)



Time (Months)	No. of patients still at risk												
	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus + BSC	205	195	184	179	172	170	158	143	100	59	31	5	0
Placebo + BSC	97	94	86	80	75	70	67	61	42	21	13	5	0

[1] P-value is obtained from the stratified log-rank test

Hazard Ratio= 0,64	Cociente de riesgo= 0,64
95% CI [0,40; 0,05]	IC del 95% [0,40; 0,05]
Kaplan-Meier medians	Medianas de Kaplan-Meier
Everolimus + BSC: 27,27 [27,27; NE] Months	Everolimus + BSC: 27,27 [27,27; NE] meses
Placebo + BSC: NE [22,18; NE] Months	Placebo + BSC: NE [22,18; NE] meses
logrank p value= <0,037	Valor p por rango logarítmico= < 0,037
Censoring times	Momentos de censura
Everolimus + BSC (n/N= 42/205)	Everolimus + BSC (n/N= 42/205)
Placebo + BSC (n/N= 28/97)	Placebo + BSC (n/N= 28/97)
Time (meses)	Tiempo (meses)
No. of patients still at risk	Número de pacientes aún en riesgos
Probability (%) of event-free	Probabilidad (%) de estar libre de eventos
[1] P-value is obtained from the stratified log-rank test	[1] El valor p se obtiene de la prueba de rango logarítmico estratificado
Everolimus + BSC	Everolimus + BSC
Placebo + BSC	Placebo + BSC

No se observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico ni estadístico entre los dos brazos de tratamiento en términos de tiempo hasta deterioro de PS de OMS (≥ 1 punto) y el tiempo hasta deterioro de la puntuación total de FACT-G (≥ 7 puntos). En el estudio clínico 4, un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, Fase III de Everolimus más octreotida de liberación prolongada en comparación con placebo más octreotida de liberación prolongada en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumor carcinoide), principalmente de origen gastrointestinal o pulmonar, se demostró evidencia de beneficio clínico de Everolimus sobre el placebo con una prolongación de 5,1 meses en la mediana SLP (16,43 meses en comparación con 11,33 meses; HR de 0,77; IC de 95%: 0,59 a 1,00; p unilateral= 0,026), lo que causó una reducción del riesgo de 23% en la SLP primaria (ver la Tabla 5 y la Figura 14). Aunque no se alcanzó la significación estadística para el análisis primario (el límite de significación estadística fue $p = 0,0246$), los



análisis con ajustes para la censura informativa y desequilibrios en los brazos de tratamiento demostraron un efecto terapéutico a favor del Everolimus.

En el estudio clínico 2, se evaluaron pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides) principalmente de origen gastrointestinal o pulmonar, cuya enfermedad había progresado en los 12 meses previos y que tenían antecedente de síntomas de secreción. El 80,1% de los pacientes del brazo de Everolimus recibió terapia con un análogo de la somatostatina antes del ingreso en el estudio, en comparación con 77,9% en el brazo de placebo.

El criterio principal de valoración es la SLP evaluada mediante los RECIST conforme a la revisión radiológica independiente. Después de la evolución radiológica documentada, el investigador podía romper el ciego de los pacientes; luego, los asignados aleatoriamente al placebo pudieron recibir Everolimus abierto.

Los criterios de valoración secundarios fueron seguridad, respuesta objetiva, duración de la respuesta y sobrevida global.

En total, 429 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir 10 mg/día de Everolimus (n=216) o el placebo (n=213), además de la octreotida de liberación prolongada (administrada por vía intramuscular) en dosis de 30 mg cada 28 días. La mediana de duración del tratamiento del estudio a ciego fue de 37,0 semanas en pacientes tratados con Everolimus y de 36,6 semanas en los que recibieron el placebo. Fue evidente que había desequilibrios considerables respecto a varios factores de pronóstico iniciales de importancia, principalmente a favor del brazo de placebo.

Tabla 5. Estudio clínico 4: Resultados de sobrevida libre de progresión

Análisis	N	Everolimus ^a N=216	Placebo ^a N=213	Cociente de riesgos (IC del 95%)	Valor p ^c
	429	Mediana de Sobrevida Libre de Progresión (meses) (IC del 95%)			
Revisión radiológica independiente ^b		16,43 (13,67 a 21,19)	11,33 (8,44 a 14,59)	0,77 (0,59 a 1,00)	0,026
Revisión radiológica del investigador		11,99 (10,61 a 16,13)	8,61 (8,08 a 11,14)	0,78 (0,62 a 0,98)	0,018

^a Más octreotida de liberación prolongada

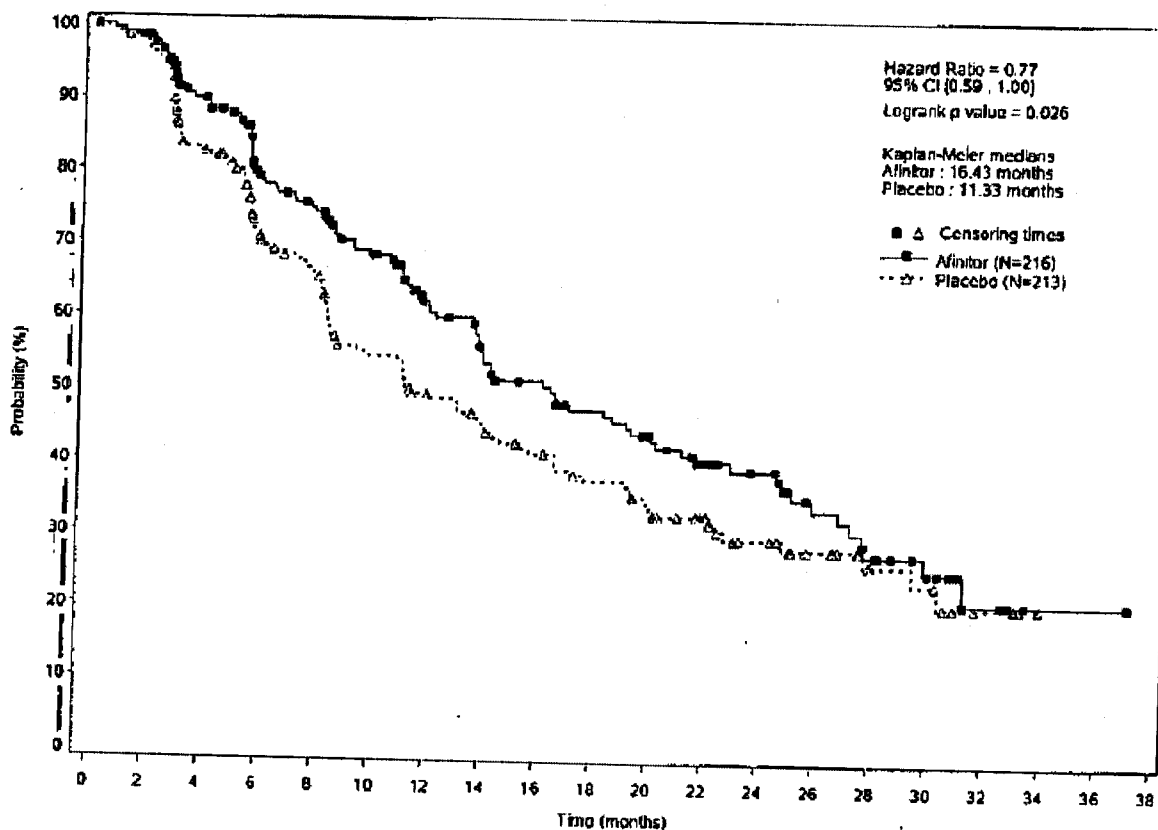
^b Incluye la adjudicación de evaluaciones discrepantes entre la revisión radiológica del investigador y la revisión radiológica central

^c Valor p unilateral obtenido de una prueba de intervalo logarítmico estratificado

Análisis adicionales de la revisión radiológica independiente, en los que se hicieron ajustes para la censura informativa y desequilibrios en los dos brazos de tratamiento, demostraron un efecto terapéutico a favor de Everolimus. Los resultados de un análisis adicional de variables múltiples ajustado, con el que se corrigieron los desequilibrios entre brazos de tratamiento, indicaron HR de 0,73 (CI de 95%: 0,56 a 0,97). Se usó un brazo de tratamiento, indicaron HR de 0,73 (IC de 95%: 0,56 a 0,97). Se usó un modelo de Cox con ponderaciones de probabilidad inversa de censura (Inverse Probability of Censoring Weights, IPCW) para tratar y corregir la censura informativa y los desequilibrios en las características iniciales entre los dos brazos del estudio. El HR estimado (IC de 95%) del análisis con IPCW fue de 0,60 (0,44 a 0,84) a favor de Everolimus.

Figura 14. Curvas de Sobrevida Libre de Progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica independiente)

C2325

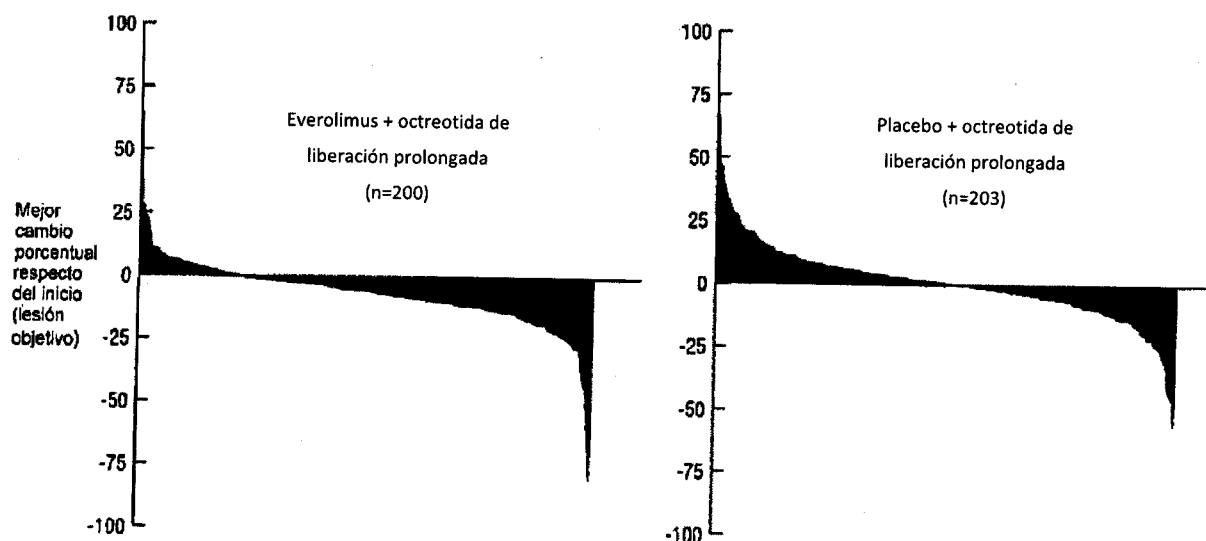


Probability (%)	Probabilidad (%)
Hazard Ratio= 0,77	Cociente de riesgo= 0,77
95% CI [0,59; 1,00]	IC del 95% [0,59; 1,00]
Logrank p value= 0,026	Valor p del intervalo logarítmico= 0,026
Kaplan-Meier medians	Medianas de Kaplan-Meier
Everolimus: 16,43	Everolimus: 16,43
Placebo: 11,33	Placebo: 11,33
Censoring times	Momentos de censura
Everolimus (N=216)	Everolimus (N=216)
Placebo (N=213)	Placebo (N=213)
Time (months)	Tiempo (meses)

Las tasas de SLP a 18 meses fueron de 47,2% para la terapia de Everolimus más octreotida de liberación prolongada, en comparación con 37,4% para el placebo más octreotida de liberación prolongada.

La tasa de respuesta objetiva conforme a la evaluación radiológica independiente fue de 2,3% en el brazo de Everolimus + octreotida de liberación prolongada en comparación con 1,9% en el brazo de placebo + octreotida de liberación prolongada. La reducción tumoral también fue evidente en la gráfica de cascada correspondiente. Los resultados indican que 75,0% de los pacientes del brazo de Everolimus + octreotida de liberación prolongada tuvieron reducción tumoral en comparación con 44,8% del brazo de placebo + octreotida liberación prolongada (ver Figura 15).

Figura15. Reducción tumoral: mejor cambio porcentual respecto del inicio en la suma de los diámetros mayores, según la evaluación radiológica independiente.



	Everolimus + octreotida liberación prolongada n (%)	Placebo + octreotida liberación prolongada n (%)
Disminución en el mejor cambio porcentual respecto del inicio	150 (75,0%)	91 (44,8%)
Aumento en el mejor cambio porcentual respecto del inicio	43 (21,5%)	94 (46,3%)
Cambio nulo en el mejor cambio porcentual respecto del inicio	3 (1,5%)	10 (4,9%)
Cambio porcentual en la lesión objetivo disponible, pero contradictorio por la respuesta general de la lesión = PD*	4 (2,0%)	8 (3,9%)

* Los pacientes para quienes no se dispuso del mejor cambio porcentual en las lesiones objetivo o este fue contradictorio por la respuesta general de la lesión "se desconoce", fueron excluidos del análisis. En los porcentajes se usa como denominador la cantidad (n) de pacientes evaluados restantes.

El análisis final de la supervivencia global (SG) no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la SG (HR de 1,16; [IC de 95%: 0,91 a 1,49]). Hubo 133 (61,6%) muertes en el brazo de Everolimus más octreotida de liberación prolongada, y 120 (56,3%) en el brazo de placebo más octreotida de liberación prolongada. El cruzamiento de > 58% de los pacientes del brazo de placebo al de Everolimus abierto tras la evolución de la enfermedad, el desequilibrio entre los brazos de tratamiento en el uso posterior de octreotida y el desequilibrio de los factores de pronóstico clave al inicio, probablemente generaron confusión en la detección de cualquier diferencia en la SG relacionada con el tratamiento. Tras ajustar conforme a los factores de pronóstico importantes, el cociente de riesgos de la SG se inclinó hacia la unidad (HR de 1,06; IC de 95%: 0,82; 1,36).

Carcinoma de Células Renales en Estadío Avanzado

El estudio clínico 5 fue un estudio Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego y comparativo de Everolimus (10 mg/día) con placebo (más un tratamiento óptimo de apoyo en cualquiera de



los dos casos) en pacientes con carcinoma renal metastásico con progresión tumoral al tratamiento previo con un VEGFR-TKI (inhibidor del dominio con actividad tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), como sunitinib, sorafenib (o ambos fármacos). También se admitieron pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab e interferón α . Se clasificó a los pacientes en estratos o grupos según el riesgo pronóstico del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center) (grupos de riesgo elevado, moderado o reducido) y el tratamiento antineoplásico anterior (1 o 2 VEGFR-TKI previos).

El criterio principal de valoración fue la sobrevida libre de progresión, documentada según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) y evaluada mediante un examen centralizado, independiente y ciego. Los criterios secundarios de valoración fueron la seguridad, la tasa objetiva de respuesta tumoral, la sobrevida global, los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida. Cuando los estudios radiológicos indicaban que había progresión, el investigador podía revelar a los pacientes el tratamiento recibido, entonces los del grupo del placebo podían recibir Everolimus (10 mg/día) sin ser tratamiento ciego. El Comité Independiente de Vigilancia de Datos (CIVD) recomendó la finalización de éste ensayo en el momento de realizar el segundo análisis interino por haberse cumplido el criterio principal de valoración.

Unos 416 pacientes en total fueron repartidos aleatoriamente en dos grupos para recibir Everolimus (N=277) o placebo (N=139). Las características demográficas estaban debidamente equilibradas (edad mediana de los grupos de sujetos 61 años [entre 27 y 85 años], sexo [masculino en un 77%], raza blanca en un 88%, 74% habían recibido al menos tratamiento previo con VEGFR-TKI. La mediana de duración del tratamiento del estudio ciego fue de 141 días para los pacientes tratados con Everolimus y 60 días para los que recibieron placebo.

Los resultados del análisis interino preplanificado indicaron que Everolimus era superior al placebo en lo referente al criterio principal de valoración de sobrevida libre de progresión, al producir una reducción estadísticamente significativa del 67% en el riesgo de progresión o muerte (ver **Tabla 6** y **Figura 16**).

Tabla 6: Resultados de sobrevida sin progresión del estudio clínico 5

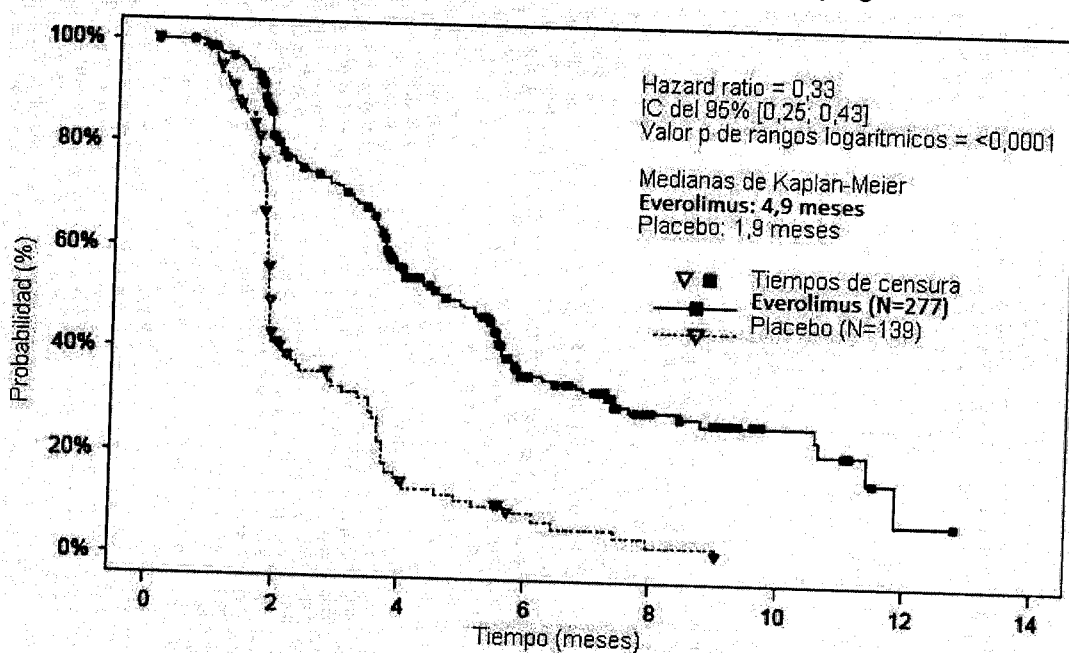
Población	N	Everolimus N= 277 Mediana de sobrevida sin progresión (meses) (IC del 95%)	Placebo N= 139 Mediana de sobrevida sin progresión (meses) (IC del 95%)	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor p ^a
Análisis principal					
Total de pacientes (examen centralizado, independiente y ciego)	416	4,9 (4,0 a 5,5)	1,9 (1,8 a 1,9)	0,33 (0,25 a 0,43)	<0,001 ^a
Análisis complementarios o de sensibilidad					
Total de pacientes (examen local realizado por el investigador)	416	5,5 (4,6 a 5,8)	1,9 (1,8 a 2,2)	0,32 (0,25 a 0,41)	<0,001 ^a
Puntuación pronóstica del MSKCC					
Riesgo reducido	120	5,8 (4,0 a 7,4)	1,9 (1,9 a 2,8)	0,31 (0,19 a 0,50)	<0,001 ^b
Riesgo moderado	235	4,5 (3,8 a 5,5)	1,8 (1,8 a 1,9)	0,32 (0,22 a 0,44)	<0,001 ^b
Riesgo elevado	61	3,6 (1,9 a 4,6)	1,8 (1,8 a 3,6)	0,44 (0,22 a 0,85)	<0,007 ^b
Tratamiento previo con VEGFR-TKI					

Población	N	Everolimus N= 277 Mediana de sobrevida sin progresión (meses) (IC del 95%)	Placebo N= 139 Mediana de sobrevida sin progresión (meses) (IC del 95%)	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor p ^a
Sunitinib	184	3,9 (3,6 a 5,6)	1,8 (1,8 a 1,9)	0,34 (0,23 a 0,51)	<0,001 ^b
Sorafenib	124	5,9 (4,9 a 11,4)	2,8 (1,9 a 3,6)	0,25 (0,16 a 0,42)	<0,001 ^b
Sunitinib+ sorafenib	108	4,0 (3,6 a 5,4)	1,8 (1,8 a 2,0)	0,32 (0,19 a 0,54)	<0,001 ^b

a. Log-rank test estratificada por puntaje pronóstico

b. Log-rank test no estratificada unilateral

Figura 16: Curvas de Kaplan–Meier de sobrevida libre de progresión



La Sobrevida Libre de Progresión a 6 meses fue del 36% con Everolimus comparada con 9% en la rama placebo.

Se observaron respuestas tumorales, objetivas y confirmadas en 5 pacientes (2%) del grupo de Everolimus y en ninguno del grupo del placebo. Por lo tanto, la Sobrevida Libre de Progresión es un reflejo de lo que ocurre en la población cuya enfermedad se ha vuelto estable (que viene a ser el 67% del grupo tratado con Everolimus).

Los resultados finales con relación al tratamiento en la sobrevida global, dieron una tendencia a favor de Everolimus, la diferencia entre los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (HR 0,90; 95% IC: 0,71 a 1,14; p=0,183). El cambio por Everolimus al romper el ciego tras comprobarse la progresión de la enfermedad ocurrida en 111 de 139 pacientes (79,9%) en el grupo del placebo puede haber confundido la detección de cualquier posible diferencia vinculada al tratamiento en la sobrevida global.

La valoración de los síntomas relacionados con la enfermedad reveló una fuerte tendencia hacia una mejor calidad de vida en el grupo de Everolimus (HR 0,75; 95%; IC: 0,53 a 1,06; p=0,053).



Complejo de Esclerosis Tuberosa (TSC) Asociado a un Angiomiolipoma Renal

El estudio clínico 6, fue un ensayo clínico Fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento, multicéntrico y comparativo entre Everolimus y el placebo, que se realizó en pacientes con TSC asociado a un angiomiolipoma (n=113) o con linfangioleiomiomatosis (LAM) esporádica asociada a un angiomiolipoma (n=5), se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 para recibir Everolimus en comprimidos o el correspondiente placebo. Para participar en el estudio se exigió la presencia de al menos un angiomiolipoma ≥ 3 cm de diámetro mayor, determinada mediante TC o RMN (según la evaluación local de los datos radiológicos).

El criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta del angiomiolipoma según una evaluación centralizada e independiente de los datos radiológicos. El análisis se estratificó según el uso o no de fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (AEIE) en el momento de la aleatorización.

Las variables secundarias más importantes comprendían el tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma y la tasa de respuesta de la lesión cutánea.

Se aleatorizaron 118 pacientes en total: 79 pasaron a formar parte del grupo que recibió 10 mg de Everolimus al día y 39 fueron asignados al grupo del placebo. Ambos grupos terapéuticos estaban equilibrados en cuanto a las características demográficas y nosológicas iniciales y los antecedentes de tratamientos antiangiomiolipómicos. La mediana de la edad era de 31 años (intervalo: 18-61); el 46,6% tenían < 30 años en el momento de su inclusión en el estudio), el 33,9% eran varones y el 89,0% eran de raza blanca. De los pacientes incluidos en el estudio, el 83,1% presentaba angiomiolipomas ≥ 4 cm (el 28,8% presentaba angiomiolipomas ≥ 8 cm), el 78,0% presentaba angiomiolipomas bilaterales y el 39,0% había sido sometido a una nefrectomía o una embolización renal; el 96,6% tenía lesiones cutáneas al inicio y el 44,1% mostraba lesiones representativas de ASCG (es decir, tenía como mínimo un ASCG ≥ 1 cm de diámetro mayor). La mediana de la duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 48,1 semanas (entre 2 y 115 semanas) en los pacientes del grupo de Everolimus y de 45,0 semanas (entre 9 y 115 semanas) en los que recibieron el placebo.

Los resultados indicaron que Everolimus era superior al placebo en lo relativo a la variable principal de valoración de mejor respuesta general del angiomiolipoma ($p < 0,0001$); la diferencia observada fue tanto clínicamente importante como estadísticamente significativa. La mejor tasa de respuesta general fue de 41,8% (IC del 95%: 30,8; 53,4) en el grupo de Everolimus y del 0% (IC 95%: 0,0; 9,0) en el del placebo (ver **Tabla 7**).

A los pacientes tratados inicialmente con placebo se les permitió cruzar a Everolimus en el momento de la progresión del angiomiolipoma y al reconocer que el tratamiento con Everolimus fue superior al tratamiento con placebo. En el momento del análisis final (4 años después de la última asignación al azar de pacientes) la mediana de duración de la exposición a Everolimus fue de 204,1 semanas (intervalo de 2 a 278). La mejor tasa de respuesta general al angiomiolipoma había aumentado a 58,0% (IC de 95%: 48,3; 67,3) con una tasa de enfermedad estable del 30,4%.

Entre los pacientes tratados con Everolimus durante el estudio, no se reportaron casos de nefrectomías asociadas a angiomiolipomas y sólo hubo un caso de embolización renal.

Tabla 7. Estudio clínico 6- Respuesta del Angiomiolipoma

	Análisis primario ³			Análisis Final ⁴
	Everolimus N= 79	Placebo N=39	p	Everolimus N=112
Tasa de respuesta del angiomiolipoma ^{1,2} . %	41,8	0	$< 0,0001$	58,0
IC del 95%	(30,8; 53,4)	(0,0; 9,0)		(48,3; 67,3)



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

	Análisis primario ³		Análisis Final ⁴
	Everolimus N= 79	Placebo N=39	p Everolimus N=112
Mejor respuesta general del angiomiolipoma - %			
Respuesta	41,8	0	58,0
Enfermedad estable	40,5	79,5	30,4
Progresión	1,3	5,1	0,9
No valorable	16,5	15,4	10,7

¹ Según la evaluación independiente centralizada de los datos radiológicos.

² Las respuestas de los angiomiolipomas se confirmaron mediante una tomografía repetida. La *respuesta* se definió como: una reducción $\geq 50\%$ de la suma del volumen de los angiomiolipomas con respecto al inicio, más ausencia de un nuevo angiomiolipoma de $\geq 1,0$ cm de diámetro mayor, más ningún aumento del volumen renal $> 20\%$ desde el nadir, más ausencia de hemorragias de grado ≥ 2 relacionadas con el angiomiolipoma.

³ Análisis primario para el período a doble ciego.

⁴ El análisis final incluye a pacientes que se cruzaron desde el grupo de placebo; mediana de duración de la exposición a Everolimus de 204,1 semanas.

Se observaron efectos terapéuticos concordantes en todos los subgrupos evaluados (uso de AEIE frente a no uso de AEIE, sexo biológico, edad y raza) en el análisis de eficiencia primaria (ver **Tabla 8** y **Figura 17**).

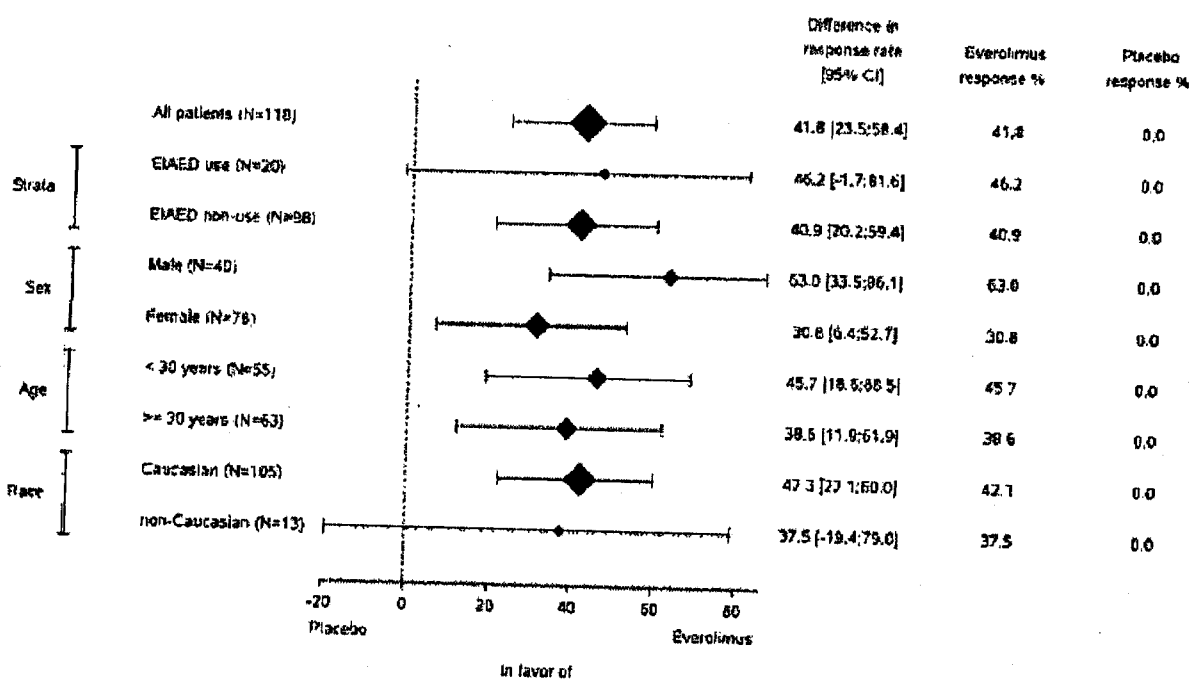
Tabla 8. Estudio clínico 6 – Respuesta del Angiomiolipoma por subgrupos en el análisis primario.

Subgrupo	N	Everolimus	N	Placebo	Diferencia de porcentajes de respuesta (IC del 95%)
		Pacientes que responden %		Pacientes que responden %	
Todos los pacientes	79	41,8	39	0	41,8 (23,5; 58,4)
Estratos modificados					
Uso de AEIE	13	46,2	7	0	46,2 (-1,7; 81,6)
Sin uso de AEIE	66	40,9	32	0	40,9 (20,2; 59,4)
Sexo					
Varón	27	63	13	0	63,0 (33,5; 86,1)
Mujer	52	30,8	26	0	30,8 (6,4; 52,7)
Edad					
< 30 años	35	45,7	20	0	45,7 (18,7; 68,5)
≥ 30 años	44	38,6	16	0	38,6 (11,9; 61,9)
Raza					



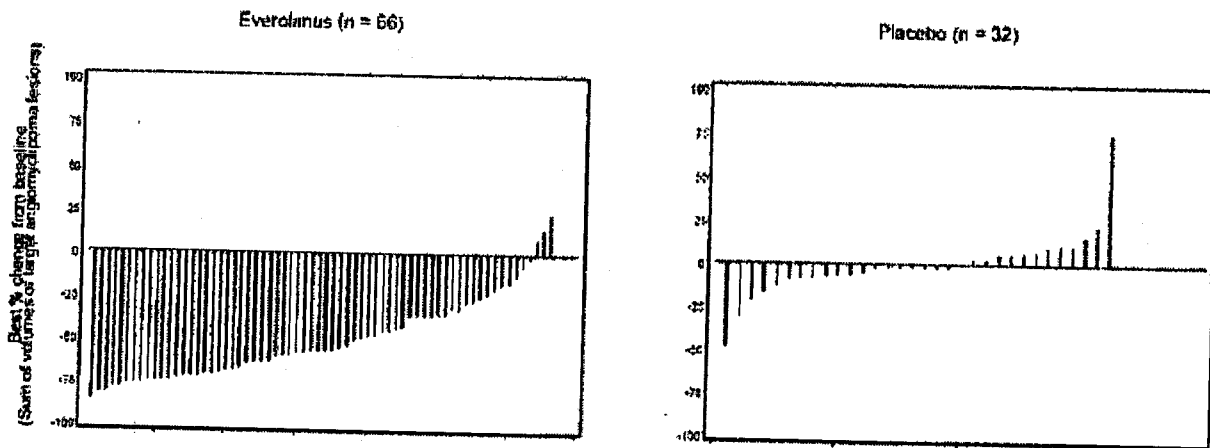
Subgrupo	N	Everolimus		Placebo	Diferencia de porcentajes de respuesta (IC del 95%)
		Pacientes que responden %	N		
Blanca	71	42,3	34	0	42,3 (22,1; 60,0)
Otra	8	37,5	5	0	37,5 (-19,4; 79,0)

Figura 17. Estudio clínico 6 – Forest Plot de respuesta de Angiomiolipoma por subgrupo en el análisis primario.



Los gráficos de cascada ilustran la reducción del volumen del Angiomiolipoma en el análisis primario (ver Figura 18); el 95,5% de los pacientes del grupo de Everolimus y el 59,4% de los del grupo del placebo mostraron reducción del tamaño tumoral.

Figura 18. Estudio clínico 6- Reducción de Angiomiolipoma: mejor cambio de porcentaje desde la línea basal en el análisis primario ^{1,2}



¹ Por revisión de radiología central independiente

² Pacientes a los cuales el mejor % de cambio en suma de volúmenes de lesiones blanco de angiomiolipoma no estuvieron disponibles y pacientes con respuesta general de angiomiolipoma = no evaluable fueron excluidos del gráfico

En el análisis final, la reducción del volumen del angiomiolipoma mejoró con el tratamiento a largo con Everolimus. En las semanas 12,96 y 192, se observó un $\geq 30\%$ de reducción del volumen en el 75,0% (78/104), 80,6 (79/98) y 82,5% (52/61) de los pacientes tratados, respectivamente. De manera similar, en los mismos puntos de tiempo, se observó un $\geq 50\%$ de reducción del volumen en el 44,2% (46/104), 63,3% (62/98) y 68,9% (42/61) de los pacientes tratados, respectivamente. Everolimus se asoció a una prolongación clínicamente importante y estadísticamente significativa del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma (HR: 0,08; IC del 95%; 0,02; 0,037; $p < 0,0001$) en el análisis primario (ver **Figura 19**). La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma fue de 11,4 meses en el grupo del placebo y no se llegó a alcanzar en el de Everolimus. Se observó progresión en el 3,8% (3/79) de los pacientes del grupo de Everolimus y en el 20,5% (8/39) de los del grupo del placebo. Las tasas estimadas de supervivencia sin progresión a los 6 meses fueron del 98,4% en el grupo de Everolimus y del 83,4% en el del placebo. En el análisis final, no se alcanzó la mediana del tiempo para la progresión del angiomiolipoma. Se observaron progresiones del angiomiolipoma en 14,3% de los pacientes (16/112). Las tasas de progresión libre del angiomiolipoma estimada a los 24 meses y 48 meses fueron del 91,6% (IC del 95%: 84,0%; 95,7%) y 83,1% (IC del 95%: 74,3%; 89,5%) respectivamente (ver **Figura 20**).



Figura 19. Estudio clínico 6. Kaplan-Meier plot del tiempo de progresión del angiomiolipoma en el análisis primario^{1,2}

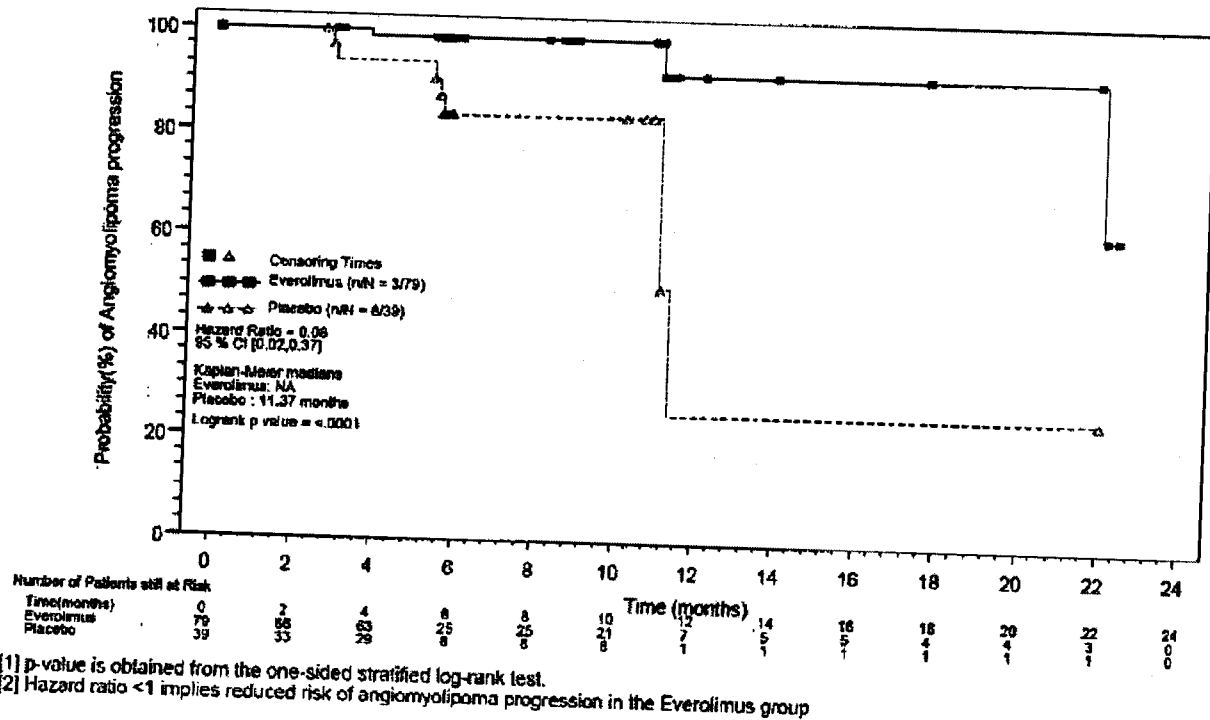
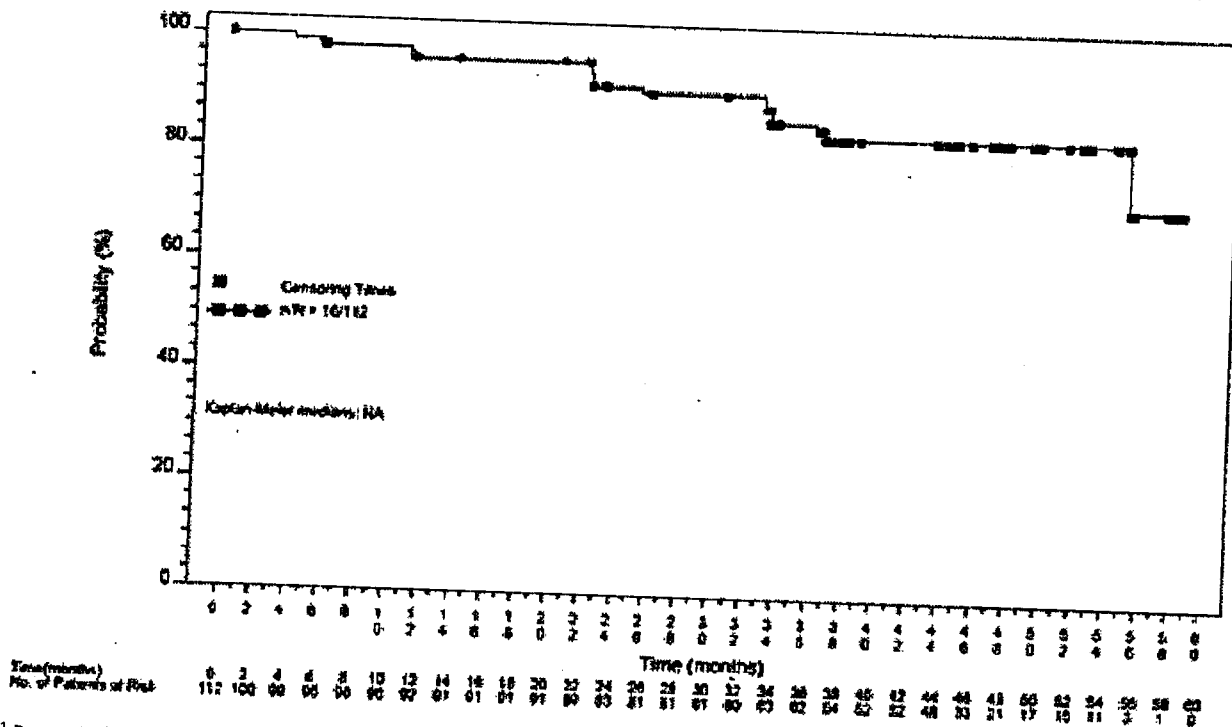


Figura 20. Estudio clínico 6. Kaplan-Meier plot del tiempo de progresión de AML en el análisis final^{1,2}



¹ Por revisión de radiología central independiente



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

² La progresión del angiomiolipoma se definió como: un aumento $\geq 25\%$ de la suma del volumen del angiomiolipoma con respecto al inicio, o la aparición de un nuevo angiomiolipoma de $\geq 1,0$ cm de diámetro mayor, o un aumento del volumen renal $>20\%$ desde el nadir con un valor mayor, o hemorragias de grado ≥ 2 relacionadas con el angiomiolipoma.

En el análisis primario Everolimus produjo mejoras clínicamente importantes y estadísticamente significativas de la respuesta de las lesiones cutáneas ($p=0,0002$), con tasas de respuesta del 26,0% (20/77) (IC del 95%: 16,6; 37,2) en el grupo de Everolimus y del 0% (0/37) (IC del 95%: 0,0; 9,5) en el del placebo (ver **Tabla 9**). En el análisis final, la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas aumentó a 68,2 (73/107) (IC del 95%: 58,5%; 76,9%) (ver **Tabla 9**), con un paciente informando una respuesta clínica completa confirmada de la lesión cutánea y ningún paciente experimentando la progresión de la enfermedad como su mejor respuesta.

Tabla 9. Estudio clínico 6 – Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas

	Análisis primario ⁵		p ¹	Análisis Final ⁶
	Everolimus N= 77	Placebo N=37		Everolimus N=107
Tasa de respuesta de las lesiones cutáneas ^{1,2,3,4} -%	26,0	0	0,0002	68,2
IC del 95%	(16,6; 37,2)	(0,0; 9,5)		(58,5; 76,9)
Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas - %				
Respuesta clínica completa	0	0		0,9
Respuesta parcial	26,0	0		67,3
Enfermedad estable	71,4	97,3		27,1
Enfermedad progresiva	0	0		0
No valorable	2,6	2,7		4,7

¹ Respuesta clínica completa o parcial.

² Según la evaluación de los investigadores.

³ La respuesta de las lesiones cutáneas se determinó en los 114 pacientes con ≥ 1 lesiones cutáneas al inicio.

⁴ La respuesta de las lesiones cutáneas se definió como una mejoría $\geq 50\%$ del aspecto de las lesiones cutáneas según la evaluación general, realizada por el médico, de la situación clínica del paciente.

⁵ Análisis primario para el período a doble ciego.

⁶ El análisis final incluye a pacientes que se cruzaron desde el grupo de placebo; mediana de duración de la exposición a Everolimus de 204,1 semanas.

En un análisis exploratorio de pacientes con TSC y angiomiolipoma, que también tenían ASCG, la tasa de respuesta de ASCG (proporción de pacientes con reducción $\geq 50\%$ del valor basal en volúmenes de lesión diana en ausencia de progresión) fue del 10,3% (4/39) en el grupo de Everolimus en el análisis primario (versus ningunas respuestas reportadas en los 13 pacientes asignados al azar al grupo placebo con una lesión de ASCG al inicio del estudio) y aumentó a 48,0% (24/50) en el análisis final.



TSC asociado a un ASCG

Ensayo Fase III en pacientes con TSC asociado a un ASCG

El estudio 7 fue un ensayo clínico Fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento, multicéntrico y comparativo entre Everolimus y el placebo, que se realizó en pacientes con TSC asociado a un ASCG, con independencia de la edad. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 para recibir Everolimus o el correspondiente placebo. Para participar en el estudio se exigió la presencia de al menos una lesión de ASCG $\geq 1,0$ cm de diámetro mayor determinada mediante una RMN (basada en la evaluación radiológica local). Se exigieron, asimismo, pruebas radiológicas seriadas de crecimiento del ASCG, presencia de una nueva lesión de ASCG de ≥ 1 cm de diámetro mayor, o la aparición de una hidrocefalia o el empeoramiento de la existente.

La variable principal de valoración de la eficacia era la tasa de respuesta del ASCG según una evaluación independiente y centralizada de los datos radiológicos. El análisis se estratificó según el uso o no de fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (AEIE) en el momento de la aleatorización.

Las variables secundarias más importantes por orden jerárquico de prueba estadística comprendían: la variación absoluta de la frecuencia de episodios convulsivos de cualquier tipo, objetivados mediante EEG de 24 horas, entre el inicio y la semana 24, el tiempo transcurrido hasta la progresión del ASCG y la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas.

La tasa de respuesta del angiomiolipoma se evaluó como un análisis exploratorio.

Se aleatorizaron 117 pacientes en total: 78 pasaron a formar parte del grupo que recibió 10 mg de Everolimus al día y 39 fueron asignados al grupo del placebo. Ambos grupos terapéuticos estaban equilibrados con respecto a las características demográficas y nosológicas iniciales y a los antecedentes de tratamientos contra el ASCG. La edad mediana era de 9,5 años (intervalos de edades: entre 0,8 y 26,6; 69,2% tenían entre 3 y < 18 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio), el 57,3% eran varones y el 93,2% eran de raza blanca. De los pacientes incluidos en el estudio, el 79,5% tenían ASCG bilateral, el 42,7% tenían ≥ 2 lesiones representativas de ASCG, el 25,6% mostraban crecimiento caudal, el 9,4% presentaban signos de invasión parenquimatosa profunda, el 6,8% tenían signos radiológicos de hidrocefalia, el 6,8% tenían antecedentes de cirugía relacionada con el ASCG; el 94,0% presentaban lesiones cutáneas al inicio y el 37,6% tenían lesiones de angiomiolipomas renales representativos (al menos un angiomiolipoma ≥ 1 cm de diámetro mayor). La mediana de duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 52,2 semanas (entre 24 y 89 semanas) en los pacientes del grupo de Everolimus y de 46,6 semanas (entre 14 y 88 semanas) en los que recibieron el placebo.

Los resultados mostraron que Everolimus era superior al placebo respecto al criterio principal de valoración de mejor respuesta general del ASCG ($p < 0,0001$). Las tasas de respuesta fueron del 34,6% (IC del 95%: 24,2; 46,2) en el grupo de Everolimus y del 0% (IC del 95%: 0,0; 9,0) en el del placebo (ver **Tabla 10**). Además, los 8 pacientes del grupo de Everolimus que tenían signos radiológicos de hidrocefalia presentaron una disminución del volumen ventricular.

Se permitió que los pacientes tratados inicialmente con placebo pasaran a recibir tratamiento con Everolimus en el momento en que se produjera una progresión del ASCG y una vez que se reconoció la superioridad del tratamiento con Everolimus con respecto al placebo. En todos los pacientes que recibieron una o más dosis de Everolimus se realizó un seguimiento hasta la interrupción definitiva de la administración del fármaco o la finalización del estudio. En el momento del análisis final, la mediana de la duración de la exposición al Everolimus en todos estos pacientes fue de 204,9 semanas (de 8,1 a 253,7 semanas). En el momento del análisis final, la mejor respuesta general del ASCG había mejorado hasta un 57,7% (IC del 95%: 47,9-67,0).

A lo largo de todo el estudio, ningún paciente tuvo que ser intervenido quirúrgicamente en relación con el ASCG.



Tabla 10. Estudio 7 - Respuesta del ASCG

	Análisis primario ³		p	Análisis Final ⁴
	Everolimus N= 78	Placebo N=39		Everolimus N=111
Análisis Principal				
Tasa de respuesta del ASCG ^{1,2} -%	34,6	0	<0,0001	57,7
IC del 95%	(24,2; 46,2)	(0,0; 9,0)		(47,9; 67,0)
Mejor respuesta general del ASCG- %				
Respuesta	34,6	0		57,7
Enfermedad estable	62,8	92,3		39,6
Progresión	0	7,7		0
No valorable	2,6	0		2,7

¹ Según la evaluación independiente y centralizada de los datos radiológicos.

² La respuesta de los ASCG se confirmó mediante una tomografía repetida. Se definió la respuesta al tratamiento como una reducción $\geq 50\%$ de la suma del volumen del ASCG respecto al valor inicial, más ausencia de empeoramiento inequívoco de las lesiones de ASCG distintas de las lesiones representativas, más ausencia de un nuevo ASCG de ≥ 1 cm de diámetro mayor, más ausencia de hidrocefalia de nueva aparición o empeoramiento de la existente.

³ Análisis primario para el período a doble ciego.

⁴ El análisis final incluye a pacientes que se cruzaron desde el grupo de placebo; mediante la duración de la exposición a Everolimus de 204,9 semanas.

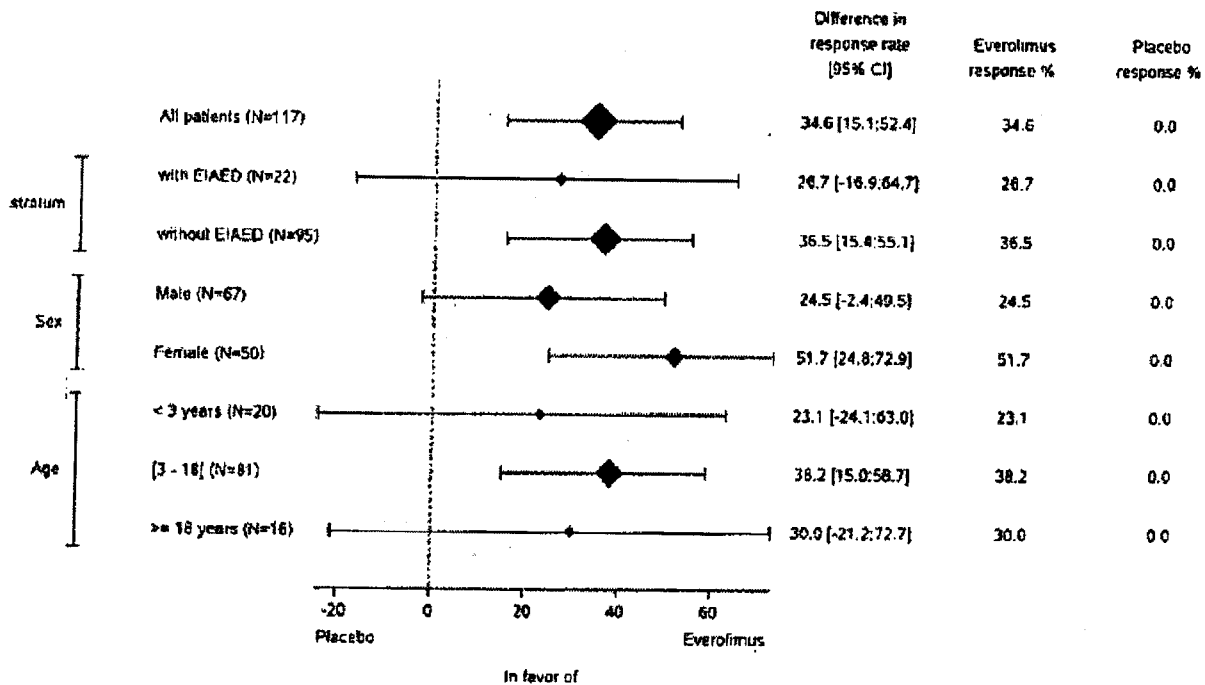
Se observaron efectos terapéuticos concordantes en todos los subgrupos evaluados (uso de AEIE frente a no uso de AEIE, sexo biológico y edad) en el análisis primario (ver **Tabla 11, Figura 21**).

Tabla 11. Estudio 7- Respuesta del ASCG por subgrupos en el análisis primario.

Subgrupo	N	Everolimus	N	Placebo	Diferencia de porcentajes de respuesta
		Pacientes que responden %		Pacientes que responden %	(IC del 95%)
Todos los pacientes	78	34,6	39	0	34,6 (15,1; 52,4)
Estratos modificados					
Uso de AEIE	15	26,7	7	0	26,7 (-16,9; 64,7)
Sin uso de AEIE	63	36,5	32	0	36,5 (15,4; 55,1)
Sexo					
Varón	49	24,5	18	0	24,5 (-2,4; 49,5)
Mujer	29	51,7	21	0	51,7 (24,8; 72,9)
Edad					
<3 años	13	23,1	7	0	23,1 (-24,1; 63,0)

3-< 18 años	55	38,2	26	0	38,2 (15,0; 58,7)
≥ 18 años	10	30,0	6	0	30,0 (-21,2; 72,7)

Figura 21. Estudio 7- Forest plot de respuesta de ASCG por subgrupo en el análisis primario.



Durante el periodo con doble enmascaramiento, la reducción del volumen del ASCG fue evidente tras las primeras 12 semanas de tratamiento con Everolimus: el 29,7% de los pacientes (22 de 74) presentaban reducciones de volumen del 50% o más, el 73,0% (54 de 74) reducciones del 30% o más. En la semana 24 se observó un mantenimiento de esa reducción: el 41,9% de los pacientes (31 de 74) presentaban reducciones de volumen del 50% o más y el 78,4% (58 de 74) reducciones del 30% o más.

En los pacientes del estudio tratados con Everolimus (N=111), que incluyen los procedentes del grupo del placebo, la respuesta tumoral (que comenzó a aparecer ya a las 12 semanas del tratamiento con Everolimus) se mantuvo en evaluaciones posteriores. La proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de al menos el 50% en el volumen de ASCG fue del 45,9% (45 de 98) y del 62,1% (41 de 66) en las semanas 96 a 192 tras el comienzo del tratamiento con Everolimus. Análogamente, la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de al menos un 30% en el volumen del ASCG fue del 71,4% (70 de 98) y del 77,3% (51 de 66) en las semanas 96 a 192 tras el comienzo del tratamiento con Everolimus.

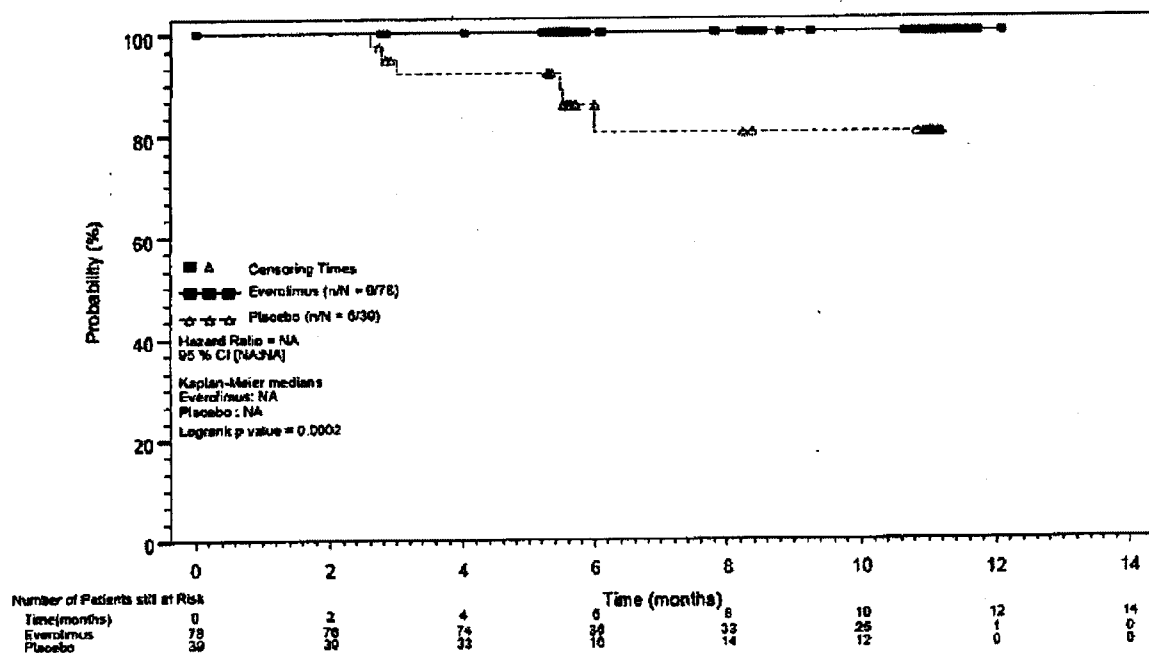
El análisis de la primera variable secundaria clave, es decir, la variación de la frecuencia de convulsiones, no fue concluyente.

En ninguno de los grupos de tratamiento se alcanzó la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del ASCG según la evaluación centralizada de los datos radiológicos.

Solo se observó progresión de la enfermedad en el grupo del placebo (15,4%; valor de p no ajustado=0,0002) (ver Figura 22). Las tasas estimadas de supervivencia sin progresión a los 6 meses fueron del 100% en el grupo de Everolimus y del 85,7% en el del placebo.

El seguimiento prolongado de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de Everolimus y de los que, procediendo del grupo del placebo, pasaron a recibir Everolimus, mostró que las respuestas eran sostenidas en el tiempo (ver Figura 23).

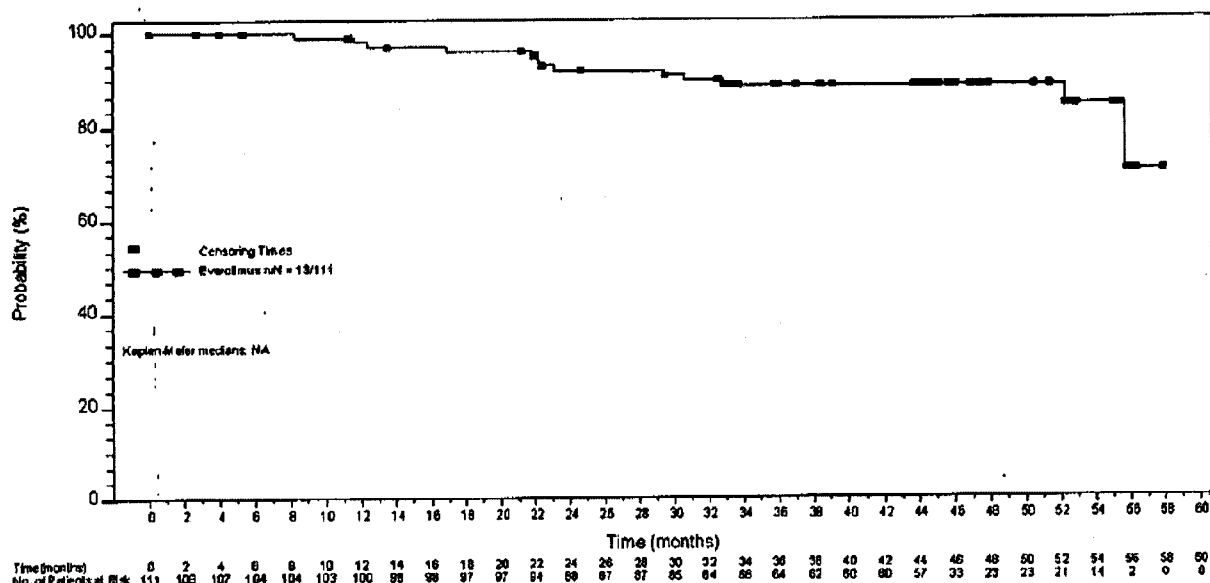
Figura 22. Estudio 7- Kaplan Meier plot del tiempo de progresión de ASCG en el análisis primario^{1,2}



¹ Revisión radiológica independiente central

² Progresión ASCG definida como: $\geq 25\%$ incremento de la suma del volumen de ASCG relativo a la línea basal, o empeoramiento inequívoco de las lesiones ASCG no blanco, o aparición de nuevos ASCG de $\geq 1,0$ cm en el diámetro mayor o nuevos o empeorados hidrocéfalos.

Figura 23. Estudio 7- Kaplan-Meier plot al momento de progresión ASCG en el análisis final^{1,2}



¹ Revisión radiológica independiente central

² Progresión ASCG definida como: $\geq 25\%$ incremento de la suma del volumen de ASCG relativo a la línea basal, o empeoramiento inequívoco de las lesiones ASCG no blanco, o aparición de nuevos ASCG de $\geq 1,0$ cm en el diámetro mayor o nuevos o empeorados hidrocéfalos.



Beneficios clínicos adicionales de Everolimus fueron observados como reducciones en la severidad de las lesiones de la piel de angiomiolipomas renales.

En el análisis primario, Everolimus produjo mejoras clínicamente importantes de la respuesta de las lesiones cutáneas (valor de p no ajustado=0,0004), con tasas de respuesta del 41,7% (IC del 95%: 30,2; 53,9) en el grupo de Everolimus y del 10,5% (IC del 95%: 2,9; 24,8) en el del placebo. En el análisis final, la tasa de respuesta de lesiones de piel incrementó a 58,1% (IC del 95%: 48,1; 67,7).

Tabla 12. Estudio 7- Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas

	Análisis primario ⁵		p	Análisis Final ⁶
	Everolimus N= 72	Placebo N=38		Everolimus N=105
Tasa de respuesta de las lesiones cutáneas^{1,2,3,4}-%	41,7	10,5	0,0004	58,1
IC del 95%	(30,2; 53,9)	(2,9; 24,8)		(48,1; 67,7)
Mejor respuesta de las lesiones cutáneas¹- %				
Respuesta clínica completa	0	0		8,6
Respuesta parcial	41,7	10,5		49,5
Enfermedad estable	58,3	86,8		40,0
Progresión	0	0		0
No valorable	0	2,6		1,9

¹ Respuesta clínica completa o respuesta parcial.

² Según el investigador.

³ Se determinó la respuesta de las lesiones cutáneas en los 110 pacientes que tenían una o más lesiones cutáneas al inicio.

⁴ La respuesta de las lesiones cutáneas se definió como una mejoría \geq 50% del aspecto de las lesiones cutáneas según la evaluación general, realizada por el médico, de la condición clínica del paciente.

⁵ Análisis primario de periodo doble ciego.

⁶ Análisis final el cual incluye paciente los cuales cruzaron del grupo placebo; mediana de duración de la exposición de 204,9 semanas.

En el momento del análisis principal, solo se observaron respuestas del angiomiolipoma en el grupo de Everolimus (n/N: 16/30; 53,3%; IC del 95%: 34,3-71,7). En el momento del análisis final, entre los 41 pacientes con TSC asociado a ASCG que presentaban una o más lesiones de angiomiolipoma al inicio del tratamiento con Everolimus, 30 pacientes (73,2%; IC del 95%: 57,1-85,8) lograron, como mejor respuesta general, al menos una reducción del 50% en la suma de los volúmenes de los angiomiolipomas. De los 37 pacientes con evaluaciones tumorales valorables del angiomiolipoma, 35 (el 94,6%) experimentaron como mejor variación porcentual una reducción respecto a la situación inicial en la suma de los volúmenes de los angiomiolipomas significativos. A lo largo de todo el estudio no se observaron nuevas lesiones de angiomiolipoma ni se notificaron episodios hemorrágicos de grado 2 o mayor.

Ensayo Fase II en pacientes con TSC asociado a un ASCG

Se llevó a cabo un estudio 8 en Fase II, prospectivo y sin enmascaramiento para evaluar la seguridad y la eficacia de Everolimus en pacientes aquejados de ASCG. Para la inclusión en el estudio se exigían pruebas radiológicas seriadas de crecimiento del ASCG.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación del volumen del ASCG durante la fase principal de tratamiento de 6 meses, determinadas mediante una evaluación independiente y centralizada

de los datos radiológicos. Tras dicha fase, los pacientes podían pasar a la fase de extensión del tratamiento, en la que se evaluaba el volumen del ASCG cada seis meses.

En conjunto, recibieron tratamiento con Everolimus 28 pacientes, cuya mediana de edad era de 11 años (intervalo: 3-34 años) y de los que el 61% eran varones y 86% eran raza blanca. Trece pacientes (46%) presentaban ASCG secundario de menor tamaño, que en 12 de ellos se situaba en el ventrículo contralateral. La mediana de la duración de la exposición fue de 57,6 meses (intervalo: 4,7 a 70,5).

Everolimus se asoció a una reducción clínicamente importante y estadísticamente significativa del volumen del ASCG primario a los 6 meses (mediana de reducción de 0,80 cm³; IC del 95%: 0,4; 1,2 n=28) respecto al volumen inicial (p<0,001). La disminución del volumen del tumor fue más rápida durante los tres primeros meses de tratamiento, y la respuesta se mantuvo en las evaluaciones ulteriores. Ningún paciente presentó lesiones nuevas, empeoramiento de la hidrocefalia ni aumento de la presión intracraneal, y en ninguno hubo que recurrir a la resección quirúrgica ni a otros tratamientos del ASCG.

Tabla 13. Estudio 8- Respuesta de lesión primaria de ASCG a la terapia con Everolimus

ASCG volumen (cm ³)	Revisión central independiente								
	Inicial N = 28	3 meses N = 26	6 meses N = 27	12 meses N = 26	24 meses N = 24	36 meses N = 23	48 meses N = 24	60 meses N = 23	72 meses N = 8
Volumen de tumor primario									
Media (desviación estándar)	2,45 (2,813)	1,47 (1,646)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)	1,24 (1,004)
Mediana	1,74	0,84	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17	0,81
Rango	0,49-14,23	0,25-8,32	0,31-7,98	0,29-8,18	0,20-4,63	0,22-6,52	0,18-4,19	0,21-4,39	0,35-2,94
Reducción desde la base									
Media (desviación estándar)		1,08 (1,338)	1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)	1,80 (1,816)
Mediana		0,63	0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50	1,32
Rango		-0,12-5,91	0,06-6,25	0,02-6,05	-0,55-9,60	0,15-7,71	0,00-10,96	-0,74-94,8	0,09-4,51
Porcentaje de reducción desde la base, n (%)									
≥ 50%		10 (38,5)	9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,3)	14 (58,3)	12 (52,2)	4 (50,0)
≥ 30%		17 (65,4)	21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)	6 (75,0)
> 0%		25 (96,2)	27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)	8 (100,0)
Sin cambios		0	0	0	0	0	1 (4,2)	0	0
Incremento %		1 (3,8)	0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)	0



El análisis principal se fundaba en:

- La variación del volumen del ASCG primario según la evaluación local por los investigadores ($p < 0,001$): en el 75% de los pacientes se redujo al menos un 30% y en el 39% se redujo al menos un 50%.
- La variación del volumen total del ASCG según la evaluación independiente y centralizada ($p < 0,001$) o la evaluación local por los investigadores ($p < 0,001$).
- Un paciente satisfizo el criterio pre-establecido de éxito terapéutico (reducción del volumen del ASCG superior al 75%) y se le retiró temporalmente el tratamiento del ensayo, pero en los 4,5 meses siguientes se constató que el ASCG había vuelto a crecer y se reanudó el tratamiento.
- La eficacia se mantuvo a lo largo del seguimiento prolongado hasta una mediana de 67,8 meses (intervalo: 4,7-83,2 meses) con una mediana de la reducción del volumen del ASCG primario según la evaluación centralizada independiente de $0,50 \text{ cm}^3$ en el mes 60 (intervalo: $-0,74$ a $9,84 \text{ cm}^3$; $n=23$).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Luego de la administración de Everolimus en los pacientes con tumores sólidos avanzados, las concentraciones pico de Everolimus se alcanzan 1 ó 2 horas después de la administración de dosis orales de entre 5 y 70 mg de fármaco en ayunas o tras un refrigerio exento de grasas. La $C_{\text{máx}}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg con la dosificación diaria. Con dosis únicas de 20 mg o mayores, el aumento de $C_{\text{máx}}$ aumenta de forma menos proporcional a la dosis, a pesar de que el ABC (área bajo la curva) es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 70 mg.

Efecto de los alimentos

En sujetos sanos, las comidas ricas en grasas redujeron la exposición sistémica a 10 mg de Everolimus comprimidos (valorada según el ABC) en un 22% y la concentración sanguínea máxima en un 54%; las comidas pobres en grasas redujeron el ABC un 32% y la $C_{\text{máx}}$ en un 42%.

Distribución

El cociente sangre/plasma de Everolimus, que es concentración dependiente en el intervalo de 5 a 5000 ng/ml, varía entre el 17% y el 73%. La cantidad de Everolimus confinada en el plasma es de un 20% en los pacientes con cáncer que toman Everolimus en dosis de 10 mg/día. La unión a proteínas plasmáticas es de un 74% en los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia hepática moderada.

En ratas usadas como modelo, Everolimus administrado por vía intravenosa atravesó la barrera hematoencefálica de forma dependiente a la dosis, pero no proporcional a ella, lo cual es un signo de saturación de la bomba de expulsión en dicha barrera. La penetración encefálica de Everolimus se pudo comprobar asimismo en ratas que habían recibido dosis orales de Everolimus.

Metabolismo

Everolimus es un sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P (PgP). Luego de la administración oral, es el componente principal en la circulación sanguínea. Se han detectado seis importantes metabolitos de Everolimus en la sangre humana: tres metabolitos monohidroxilados, dos productos con anillos abiertos por hidrólisis y un conjugado fosfatidilcolínico de Everolimus. Estos metabolitos se habían identificado en las especies animales de los estudios de toxicidad, y su actividad era casi cien veces menor que la del propio Everolimus. Por consiguiente, se considera que la mayor parte de la actividad farmacológica corresponde al compuesto inalterado.

Eliminación

No se han efectuado estudios de excreción específicos en pacientes oncológicos, pero se tienen datos procedentes de trasplantes. Tras la administración de una dosis única de Everolimus radioactivo combinado



con ciclosporina, el 80% de la radioactividad se recuperó en las heces y el 5%, en la orina. No se detectó compuesto inalterado en la orina ni en las heces.

Farmacocinética en el estado de equilibrio

Tras la administración de Everolimus a pacientes con tumores sólidos avanzados, el ABC_{0-t} de equilibrio fue proporcional a la dosis con la pauta diaria en la gama de concentraciones de 5 a 10 mg. El estado de equilibrio se alcanzó en dos semanas. La $C_{máx}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg diarios. El $t_{máx}$ se detecta 1 ó 2 horas después de la administración. En el estado de equilibrio y con pauta diaria, se observó una correlación significativa entre el ABC_{0-t} y la concentración mínima anterior a la dosis. La vida media de eliminación de Everolimus es aproximadamente igual a 30 horas.

Farmacocinética poblacional

Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Everolimus fueron evaluadas en dos estudios de dosis única de Everolimus en pacientes con función hepática deteriorada versus pacientes con función hepática normal. En un estudio, el AUC de Everolimus en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) fue el doble de la encontrada en 8 sujetos con función hepática normal. En un segundo estudio de 34 sujetos con función hepática alterada diferente comparado con sujetos normales, hubo un incremento de 1,6; 3,3 y 3,6 veces en la exposición (ABC_{0-inf}) para sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B), y severa (Child-Pugh C), respectivamente. Las simulaciones de farmacocinética a dosis múltiple avalaron las recomendaciones de dosificación en sujetos con insuficiencia hepática basándose en su estado de Child Pugh. Sobre la base de un meta-análisis de los dos estudios, el ajuste de dosis es recomendado 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 cáncer avanzado, no se detectó ningún efecto significativo de la depuración de creatinina (25 – 178 ml/min) sobre la depuración oral de Everolimus (CL/F). En los receptores de un trasplante, la insuficiencia renal (depuración de creatinina: 11 – 107 ml/min) posterior al trasplante no alteró la farmacocinética de Everolimus.

Pacientes pediátricos

- No está indicado el uso de Everolimus en niños con cáncer (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**) o en pacientes pediátricos con TSC con angiomiolipoma renal.
- En pacientes con TSC con ASCG recibiendo Everolimus, la $C_{mín}$ de Everolimus fue aproximadamente proporcional a la dosis en un rango de dosis de 1,35 mg/m² a 14,4 mg/m².
- En pacientes con TSC con ASCG recibiendo Everolimus, la media geométrica de $C_{mín}$ para Everolimus normalizada a una dosis de mg/m² en pacientes <10 años de edad y 10-18 años fueron estadísticamente menores que la dosis observada en adultos (> 18 años de edad), sugiriendo que el clearance de Everolimus fue mayor en pacientes más jóvenes.

Pacientes de edad avanzada

En un análisis farmacocinético de una población de pacientes con cáncer no se apreció un efecto significativo de la edad (27-85 años) en la depuración oral de Everolimus (CL/F: entre 4,8 y 54,5 litros/hora).

Origen étnico

La depuración oral de Everolimus (CL/F) es semejante en pacientes japoneses o de raza blanca con diagnóstico de cáncer y función hepática similar.

Según un análisis farmacocinético poblacional, la depuración oral (CL/F) es un 20% mayor, en promedio, en los receptores de trasplante de raza negra.

Relación entre la exposición y la respuesta

Tras la administración diaria de 5 ó 10 mg de Everolimus, se observó una moderada correlación entre la disminución de la fosforilación de 4E-BP1 (P4E-BP1) en el tejido tumoral y la $C_{mín}$ sanguínea media de dicho fármaco en el estado de equilibrio. Datos adicionales indican que la inhibición de la fosforilación de la



quinasa S6 es muy sensible a la inhibición de mTOR por parte de Everolimus. La inhibición de la fosforilación de F-4G fue completa en todas las concentraciones mínimas (C_{\min}) que siguieron a las dosis de 10 mg diarios. En pacientes con ASCG, las concentraciones mínimas más altas de Everolimus parecen asociarse a mayores reducciones del volumen del tumor. Sin embargo, se han observado respuestas con concentraciones mínimas de apenas 2 ng/ml; por ello, una vez lograda una eficacia aceptable, puede que no sea necesario aumentar más la dosis (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En pacientes con TSC que tienen ASCG, un análisis basado en el modelo indicó que un aumento de 2 veces de la C_{\min} resultó en una reducción del tamaño del tumor en relación al basal del 13% (IC del 95%: -18,2%; -7,5%), que fue estadísticamente significativo a un nivel del 5%.

La Sobrevida Libre de Progresión tiende a prolongarse conforme aumentaba la C_{\min} (definido como (área bajo la curva C_{\min} -tiempo desde el comienzo del estudio al tiempo del evento) / (tiempo desde el comienzo del estudio al evento)) en los pacientes con Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos Avanzados (pNET, razón de riesgos: 0,73; IC 95%: 0,50-1,08) y en pacientes con tumores carcinoides avanzados (razón de riesgos: 0,66; IC del 95%; 0,40 a 1,08). La C_{\min} de Everolimus afectó a la probabilidad de reducción del tamaño del tumor ($p < 0,001$), con Hazard ratio de 1,62 y 1,46, respectivamente, cuando se modificó la exposición de 5 ng/ml a 10 ng/ml en los pacientes con pNET avanzados.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de **XILCATOR®** pueden utilizarse en todas las indicaciones aprobadas.

El tratamiento con **XILCATOR®** debe ser indicado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer o en el tratamiento de pacientes con Esclerosis Tuberosa.

Es necesario continuar con el tratamiento mientras se observen beneficios clínicos y no surja toxicidad inaceptable.

Posología destinataria en general

Adultos

Posología en Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, Tumores Neuroendócrinos Avanzados de Origen Gastrointestinal, Pulmonar o Pancreático, en el Carcinoma de Células Renales avanzado, y en casos Complejos de Esclerosis Tuberosa con Angiomiolipoma Renal:

La dosis recomendada de **XILCATOR®** es de 10 mg una vez al día.

Posología en TSC con ASCG:

Individualizar la dosificación en función del área de superficie corporal, ASC (Body Surface Area, BSA, en m^2) mediante la fórmula de Dubois, donde el peso (weight, W) se expresa en kilogramos y la altura (Height, H), en centímetros:

$$BSA = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

Dosis inicial y concentración objetivo para TSC con ASCG

La dosis diaria inicial recomendada de **XILCATOR®** para el tratamiento de pacientes con TSC que tienen ASCG es de 4,5 mg/m^2 , redondeada a la concentración más cerca a de comprimidos de Everolimus. Asimismo, se pueden combinar diferentes concentraciones de los comprimidos de Everolimus para lograr la dosis deseada.

Se debe ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml.

Monitoreo de la dosis

Se requiere la monitorización terapéutica de las concentraciones sanguíneas de Everolimus para pacientes con TSC que tienen ASCG. Las concentraciones en sangre entera de Everolimus deben evaluarse aproximadamente 1 a 2 semanas después del inicio del tratamiento o después de cualquier cambio en la dosis.



Titulación

La dosificación individualizada debe ajustarse mediante el aumento de la dosis en incrementos de 1 a 4 mg para alcanzar la concentración objetivo para una respuesta clínica óptima. Al planificar el ajuste de la dosis debe considerarse la eficiencia, la seguridad, la medicación concomitante y la concentración actual. La titulación de la dosis individualizada puede basarse en una proporción simple:

$$\text{Nueva dosis de Everolimus} = \text{Dosis actual} \times (\text{concentración objetivo} / \text{concentración actual})$$

Por ejemplo, la dosis actual de un paciente sobre la base de ASC es de 4 mg con una concentración en estado estacionario de 4 ng/ml. Con el fin de lograr una concentración objetivo por encima del límite inferior de la C_{min} de 5 ng/ml, por ejemplo, 8 ng/ml, la nueva dosis de Everolimus sería 8 mg (un aumento de 4 mg para la dosis diaria actual). La concentración debe ser evaluada luego de 1 a 2 semanas después de este cambio de dosis.

Monitoreo de dosis a largo plazo

Para los pacientes con TSC que tienen ASCG, se debe evaluar el volumen de ASCG aproximadamente 3 meses después de comenzar el tratamiento con Everolimus, con ajustes de dosis posteriores teniendo en cuenta los cambios en el volumen de ASCG, la concentración en sangre, y la tolerabilidad correspondiente (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Para los pacientes con TSC que tienen ASCG, una vez que se alcanza la dosis estable deseada, se debe monitorear las concentraciones cada 3 a 6 meses en los pacientes con cambio en el área de superficie corporal o cada 6 a 12 meses en pacientes con superficie corporal estable durante el tratamiento.

Modificaciones de la dosis

Reacciones adversas:

El tratamiento de las reacciones adversas graves o intolerables pueden exigir la interrupción momentánea de la dosis (con o sin reducción de la dosis) o la discontinuación del tratamiento con Everolimus. Si fuera necesario reducir la dosis, la dosis sugerida es aproximadamente 50% más baja que a dosis administrada previamente (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**). En los casos de reducción de la dosis por debajo de la concentración más baja disponible, deberá considerarse la administración de la dosis día por medio.

En la **Tabla 14** se resumen las recomendaciones de interrupción momentánea, reducción o discontinuación de la dosis de **XILCATOR®** en el manejo de las reacciones adversas. También se proporcionan las recomendaciones generales de manejo que sean necesarias. El criterio clínico del médico tratante debe orientar el plan de manejo de cada paciente en función de la evaluación individual de beneficio-riesgo.

Tabla 14: Ajuste de la dosis de XILCATOR® y recomendaciones de manejo de reacciones adversas al fármaco.

Reacción adversa al fármaco	Intensidad ¹	Ajuste de la dosis de XILCATOR ^{®2} y recomendaciones de manejo
Neumonitis no infecciosa	Grado 1 (Sólo hallazgos radiográficos asintomáticos)	No se requiere ajuste de la dosis. Inicie el control adecuado.
	Grado 2 (Sintomático, no interfiere con AVD ³)	Considere la interrupción de la terapia, descarte la posibilidad de una infección y considere el tratamiento con corticoides hasta que los síntomas mejoren a menos del grado 1 Reinicie la terapia en una dosis más baja. Interrumpa el



	Grado 3 (Sintomático interfiere con AVD ⁴ . O ₂ indicado)	tratamiento si no hay recuperación en 4 semanas. Interrumpa la terapia de XILCATOR® , descarte la posibilidad de una infección y considere el tratamiento con corticoides hasta que los síntomas remitan a menos del grado 1. Considere reiniciar la terapia con XILCATOR® en una dosis más baja. Si vuelve a aparecer toxicidad de Grado 3, considerar la interrupción.
	Grado 4 (Amenaza la vida, apoyo ventilatorio indicado)	Interrumpa la terapia con XILCATOR® , descarte la posibilidad de una infección y considere el tratamiento con corticoides.
Estomatitis	Grado 1 (Síntomas mínimos, dieta normal)	No se requiere ajuste de la dosis. Controle con un enjuague bucal sin alcohol o solución fisiológica varias veces al día.
	Grado 2 (Sintomático pero pueden comer y tragar, dieta modificada)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado 1. Reinicie la terapia con XILCATOR® en la misma dosis. Si la estomatitis reaparece en grado 2, interrumpa la dosis hasta que se recupere a grado 1. Reinicie la terapia con XILCATOR® en dosis más baja. Maneje con tratamientos analgésicos bucales tópicos (por ejemplo, benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol) con o sin corticosteroides tópicos (es decir, pasta oral de triamcinolona). ⁴
	Grado 3 (Sintomático no puede comer adecuadamente o hidratarse oralmente)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado 1. Reinicie la terapia con XILCATOR® en una dosis más baja. Maneje con tratamientos analgésicos bucales tópicos (es decir, benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol) con o sin corticosteroides tópicos (es decir, pasta oral de triamcinolona). ⁴
	Grado 4 (Síntomas asociados con la vida en peligro, consecuencias)	Interrumpa la terapia con XILCATOR® y administre la terapia médica apropiada.
Otras toxicidades no hematológicas (excepto eventos metabólicos)	Grado 1	Si la toxicidad es tolerable, no es necesario ajustar la dosis. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado.
	Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no es necesario ajustar la dosis. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado. Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpa temporalmente la dosis hasta la recuperación ≤ a grado 1. Reinicie la terapia con XILCATOR® en la misma dosis. Si la toxicidad vuelve a presentarse en grado 2, interrumpa el XILCATOR® hasta la recuperación ≤ a grado 1. Reinicie la terapia con XILCATOR® en dosis más baja.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación ≤ a grado 1.



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

		Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado. Considere reiniciar la terapia con XILCATOR® en una dosis más baja. Si vuelve a aparecer toxicidad de grado 3, considerar la interrupción.
	Grado 4	Interrumpa la terapia con XILCATOR® y administre la terapia médica apropiada.
Eventos metabólicos (por ejemplo: hiperglucemia, dislipemia)	Grado 1	No se requiere ajuste de la dosis.
	Grado 2	Inicie la terapia médica apropiada y controle. No se requiere ajuste de la dosis.
	Grado 3	Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado. Interrupción temporal de la dosis. Reinicie la terapia con XILCATOR® en dosis más baja.
	Grado 4	Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado. Interrumpa la terapia con XILCATOR® y administre la terapia médica apropiada.

1 Descripción de los grados de gravedad: 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves; 4 = síntomas potencialmente mortales.
 2 Si fuera necesario reducir la dosis, la dosis sugerida es aproximadamente 50 % más baja que la dosis administrada previamente.
 3 Actividades de la vida diaria (AVD).
 4 Evite el uso de agentes que contengan alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo y derivados del tomillo para el manejo de la estomatitis, ya que estos pueden agravar las úlceras bucales.

Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glicoproteína P (PgP):

Se debe ejercer cautela a la hora de administrar Everolimus con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si fuera necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, se debe reducir la dosis diaria de Everolimus en un 50% aproximadamente. Posiblemente sea necesario reducir aún más la dosis para mitigar las reacciones adversas. En los casos de reducción de la dosis por debajo de la concentración más baja disponible, deberá considerarse la administración de la dosis día por medio (ver **PRECAUCIONES**).

- **Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, Tumores Neuroendocrinos Avanzados de Origen Gastrointestinal, Pulmonar o Pancreático, y en el Carcinoma de Células Renales Avanzado, y en casos de Complejo de Esclerosis Tuberosa con Angiomiolipoma Renal:** Si el inhibidor moderado CYP3A4/PgP se interrumpe, considere un período de depuración de al menos 2 a 3 días (promedio de los inhibidores moderados más comúnmente utilizados) antes de que la dosis de **XILCATOR®** se incremente. La dosis de **XILCATOR®** debe retornarse a la dosis utilizada antes de la iniciación del inhibidor moderado de CYP3A4/PgP (ver **PRECAUCIONES**).
- **Esclerosis Tuberosa (TSC) asociado a ASCG:** Las concentraciones de Everolimus deben ser evaluadas aproximadamente 1 a 2 semanas después de la adición de un inhibidor moderado del CYP3A4/PgP. Si el inhibidor se interrumpe, la dosis de **XILCATOR®** debe ser retornada a la dosis utilizada antes de la iniciación del inhibidor, y la concentración de Everolimus debe ser re-evaluada aproximadamente 2 semanas más tarde (ver **PRECAUCIONES**).

Inductores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4.

- **Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, Tumores Neuroendocrinos Avanzados de Origen Gastrointestinal, Pulmonar o Pancreático, y en el Carcinoma De Células Renales avanzado, y en casos de Complejo De Esclerosis Tuberosa con Angiomiolipoma Renal:** Si el paciente requiere el uso de estas medicaciones, se debe considerar duplicar la dosis de **XILCATOR®** (basado en datos farmacocinéticos), usando incrementos de 5 mg o menos por vez.



La dosis de Everolimus es predictiva para ajustar el ABC al rango observado sin inductores. Sin embargo, no hay datos clínicos con la dosis ajustada en pacientes que están recibiendo inductores potentes de CYP3A4.

Si el uso de inductores potentes del CYP3A4 es discontinuado, considere un periodo de depuración de al menos 3 a 5 días (tiempos razonables para la desinducción de la enzima), antes de que la dosis de **XILCATOR®** sea retornada a la prescripta antes de la iniciación de dicho inductor (ver **PRECAUCIONES**).

TSC con ASCG:

- Los pacientes que estén recibiendo inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) al inicio del tratamiento pueden necesitar una dosis mayor de **XILCATOR®** para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Duplique la dosis diaria de **XILCATOR®** y evalúe la tolerabilidad. Evalúe el nivel de Everolimus dos semanas después de duplicar la dosis. Ajuste la dosis mediante incrementos de 1 mg a 4 mg como necesario para mantener la concentración objetivo. Si se suspende la administración del inductor potente, se debe volver a administrar la dosis de **XILCATOR®** que se administraba antes de instaurar dicho inductor y determinar de nuevo la concentración mínima de Everolimus unas dos semanas después (ver **PRECAUCIONES**).
- Los pacientes con ASCG que no estén recibiendo concomitantemente inductores potentes al inicio del tratamiento con Everolimus, la adición de un inductor potente puede requerir un aumento de la dosis de **XILCATOR®**. Duplique la dosis diaria de **XILCATOR®** y evalúe la tolerabilidad. Evalúe la concentración de Everolimus dos semanas después de duplicar la dosis. Ajuste aún más la dosis si es necesario mediante incrementos de 1 a 4 mg, según sea necesario para mantener la concentración objetivo.
- La adición de otro inductor potente de CYP3A4 concomitante puede no requerir un ajuste de dosis. Evalúe la concentración de Everolimus dos semanas después de iniciar el inductor adicional. Ajuste la dosis mediante incrementos de 1 a 4 mg según sea necesario para mantener la concentración objetivo.
- La discontinuación de uno de los múltiples potentes inductores de CYP3A4 puede no requerir un ajuste de dosis. Evalúe la concentración de Everolimus dos semanas después de la discontinuación de uno de los múltiples potentes inductores de CYP3A4. Si se discontinúan todos los inductores potentes, considere un periodo de lavado de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desinducción de la enzima) antes de que la dosis de **XILCATOR®** vuelva a ser la utilizada antes de iniciar el inductor potente de CYP3A4. Evalúe las concentraciones de Everolimus aproximadamente dos semanas después (ver **PRECAUCIONES**).

Posología en poblaciones especiales:

Pacientes pediátricas

- El uso de **XILCATOR®** no está recomendado en pacientes pediátricos con cáncer.
- No se recomienda el uso de **XILCATOR®** en pacientes pediátricos con TSC que tienen Angiomiolipoma Renal.
- **XILCATOR®** no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad con TSC que tienen ASCG.
- Las recomendaciones de administración de la dosis para los pacientes pediátricos con TSC y ASCG coinciden con aquellas para a población adulta correspondiente, excepto por los pacientes con disfunción hepática.
- El uso de **XILCATOR®** no se recomienda en pacientes < 18 años de edad con disfunción hepática y con TSC y ASCG.



Pacientes de edad avanzada (de 65 años como mínimo)

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**)

Pacientes con insuficiencia renal

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**)

Pacientes con insuficiencia hepática

- **Pacientes con Cáncer De Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, Tumores Neuroendócrinos Avanzados de Origen Gastrointestinal, Pulmonar o Pancreático, Carcinoma De Células Renales Avanzado y TSC con Angiomiolipoma Renal**

- Insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) – dosis recomendada de 7,5 mg diarios
- Insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) – dosis recomendada de 5 mg diarios, la dosis puede ser reducida a 2,5 mg si no es bien tolerado.
- Insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) – no recomendado. Si los beneficios deseados superan los riesgos, no se debe exceder de una dosis de 2,5 mg diarios

Deben realizarse ajustes de dosis si el estado hepático del paciente (Child Pugh Clase C) cambia durante el tratamiento.

Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes (ASCG) asociado a Esclerosis Tuberosa (TSC)

Pacientes ≥ 18 años de edad

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): 75 % de la dosis calculada en función del BSA (redondeada a la concentración más cercana)
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): 25 % de la dosis calculada en función del BSA (redondeada a la concentración más cercana)
- Disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh): no se recomienda.

Las concentraciones mínimas en sangre total del **XILCATOR®** se deben evaluar aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento o luego de cualquier cambio en el estado hepático (clase de Child-Pugh). La administración de la dosis se debe ajustar para lograr concentraciones mínimas de 3 a 15 ng/ml. Los ajustes de dosis se deben hacer si un paciente con insuficiencia hepática cambia de estado durante el tratamiento (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Pacientes < 18 años de edad

El uso de **XILCATOR®** no se recomienda en pacientes < 18 años de edad con TSC y ASCG que también padecen de disfunción hepática.

Monitoreo terapéutico de la droga

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de Everolimus en los pacientes tratados por ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Cuando sea posible, utilice el mismo ensayo y de laboratorio para el monitoreo terapéutico de drogas durante el tratamiento.

Se medirán las concentraciones mínimas 1 a 2 semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de dosis y después de iniciar o modificar la coadministración de inductores o inhibidores del CYP3A4/PgP (ver **PRECAUCIONES**) o después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh).

Se debe ajustar la dosis con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de Everolimus de entre 3 y 15 ng/ml para pacientes con TSC que tienen ASCG, según la tolerabilidad.

La dosis se puede incrementar a fin de lograr una concentración más alta dentro del rango objetivo, para obtener eficacia óptima, si no hay problemas de tolerabilidad (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).



Modo de Administración

XILCATOR® debe ser administrado oralmente una vez por día en el mismo horario todos los días, consistentemente con o sin alimentos.

Los comprimidos se deben deglutir enteros con un vaso de agua. No se deben masticar ni triturar.

En el caso de los pacientes con TSC asociado a un ASCG que no puedan deglutir comprimidos enteros, es posible dispersar por completo los comprimidos de **XILCATOR®** en un vaso de agua (que contenga unos 30 ml) removiendo suavemente hasta que se hayan disgregado del todo (tardan 7 minutos) e inmediatamente después beber todo el contenido del vaso. Se debe enjuagar el vaso con un volumen igual de agua y beber todo el líquido del enjuagado para garantizar la administración de la dosis completa (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes. (Ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**)

ADVERTENCIAS

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de la clase farmacológica de los derivados de la rapamicina. También fueron descritos casos de neumonitis no infecciosa (incluida la enfermedad intersticial pulmonar) en pacientes tratados con Everolimus (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Algunos de estos casos fueron severos y en raras ocasiones se observaron casos fatales.

Se debe considerar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presentan signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, en quienes se han descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no farmacológicas por medio de estudios apropiados. En el diagnóstico diferencial de la neumonitis no infecciosa deben descartarse infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP).

Se ha de aconsejar al paciente que comunique de inmediato cualquier síntoma respiratorio, ya sea nuevo o agravado.

Los pacientes en quienes se descubren signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa, pero con escasos síntomas o ninguno, pueden continuar su tratamiento con Everolimus sin modificar la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Si los síntomas son moderados, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren. Puede ser necesario el uso de corticosteroides. La administración de Everolimus se puede reanudar con una dosis diaria aproximadamente 50% menor que la dosis administrada previamente.

En los casos en que los síntomas de neumonitis no infecciosa sean graves (grado 3), interrumpir la administración de Everolimus hasta la resolución a menor o igual que grado 1. Everolimus se puede reiniciar en una dosis diaria aproximadamente 50% inferior a la dosis previamente administrada, según las circunstancias clínicas de la persona. Si vuelve a aparecer toxicidad de grado 3, considerar la interrupción del tratamiento con Everolimus (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 4, se deberá interrumpir la terapia de Everolimus. El uso de corticosteroides puede estar indicado hasta que se resuelvan los síntomas clínicos.

En el caso de pacientes que requieran el uso de corticosteroides para tratamiento de neumonitis no infecciosa, deberían considerar realizar una profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP).

También se ha informado de desarrollo de neumonía con dosis bajas (ver **Tabla 15**).

Infecciones

Everolimus tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer infecciones bacterianas, fúngicas, virales o por protozoarios, incluyendo las atribuidas a patógenos oportunistas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En pacientes tratados con Everolimus se han descrito



infecciones locales y generales, incluidas las neumonías, otras infecciones bacterianas y micosis invasoras, como la aspergilosis, la candidiasis o neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) e infecciones virales incluyendo la reactivación de hepatitis B. Algunas de estas infecciones han sido graves (p. ej.: produjeron insuficiencia respiratoria o hepática) y en ocasiones llevaron a la muerte del paciente.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infección asociado a Everolimus. Deben tratarse las infecciones preexistentes antes de iniciar el tratamiento con Everolimus. Durante el tratamiento con Everolimus debe evaluarse permanentemente la aparición de síntomas y signos de infección y, si se diagnostica una infección, debe establecerse un tratamiento adecuado sin demora y estudiar la posibilidad de suspender temporal o definitivamente la administración de Everolimus.

Si se realiza el diagnóstico de una infección fúngica sistémica invasiva, debe discontinuarse Everolimus y tratarla con la terapia antifúngica apropiada.

Se han reportado casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), algunas con desenlace mortal, en pacientes que recibieron Everolimus. La PJP puede estar asociada con el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Se debe considerar realizar una profilaxis para PJP cuando se requiera el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Con el uso de Everolimus, se han observado reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas, incluyendo: anafilaxia, disnea, crisis vasomotoras, dolor torácico o angioedema (p. ej.: edema de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin falla respiratoria), entre otros (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)

Los pacientes que están bajo tratamiento con un inhibidor de la ECA pueden tener un riesgo más alto de angioedema (Por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin deterioro respiratorio).

Úlceras bucales

Se han observado úlceras, estomatitis y mucositis bucales en pacientes tratados con Everolimus (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En dichas situaciones se recomiendan los tratamientos tópicos, pero no los colutorios a base de alcohol o peróxido, yodo o tomillo, que pueden exacerbar la afección. No se deben utilizar fungicidas, salvo si se ha diagnosticado una micosis (ver **PRECAUCIONES - Interacciones farmacológicas**).

Insuficiencia Renal

Se ha descrito casos de falla renal (incluyendo falla renal aguda), algunos con resultados fatales, en pacientes tratados con Everolimus. La función renal de los pacientes debe ser monitoreada, en particular aquellos pacientes que tienen factores de riesgos adicionales que además pueden dañar la función renal (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **Vigilancia y análisis de laboratorio**).

Vigilancia y análisis de laboratorio

Función renal

Se han notificado elevaciones de creatinina sérica y proteinuria, usualmente leves, y proteinuria en pacientes que toman Everolimus (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda la vigilancia de la función renal, que incluye la determinación de urea (BUN), proteína urinaria o de creatinina sérica, antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Glucemia

Se ha comunicado hiperglucemia en pacientes que toman Everolimus (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se aconseja la vigilancia de la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo. Se recomienda un seguimiento más frecuente cuando Everolimus se co-administra con otros fármacos que pueden inducir hiperglucemia. La glucemia debe estar perfectamente regulada antes de instaurar un tratamiento con Everolimus en el paciente.

Lípidos en sangre

Dislipidemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) ha sido reportada en pacientes que toman Everolimus. Se recomienda el monitoreo de colesterol y los triglicéridos en la sangre antes del inicio



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

de la terapia con Everolimus y periódicamente durante el mismo, así como con un tratamiento médico apropiado.

Parámetros hematológicos

Se han registrado cifras reducidas de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y trombocitos en pacientes tratados con Everolimus (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se aconseja la supervisión del hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Excipientes

Los comprimidos de Everolimus contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

Debe evitarse la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 y de la PgP (Ver **Agentes que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de Everolimus**).

Debe utilizarse con cautela en caso de administrarse en combinación con inhibidores moderados del CYP3A4/PgP. Llegado el caso de que Everolimus deba administrarse concurrentemente con un inhibidor moderado del CYP3A4/PgP, se deberá monitorear atentamente la aparición de efectos indeseados en el paciente y reducir la dosis si fuera necesario (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Debe evitarse la coadministración de inductores potentes del CYP3A4/PgP (Ver **Interacciones farmacológicas**). Llegado el caso de que sea necesario administrar Everolimus con un inductor potente del CYP3A4/PgP concurrentemente, se deberá vigilar atentamente la respuesta clínica del paciente. Considerar el incremento de la dosis de Everolimus cuando se coadministra con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP si no hay otra alternativa terapéutica (ver **Interacciones farmacológicas** y **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Debe tenerse cuidado cuando Everolimus es administrado en combinación con sustratos orales del CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha debido al potencial de producir interacciones. Si Everolimus se administra con sustratos orales del CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha, el paciente debe ser monitoreado para efectos adversos descritos en la información del producto del sustrato de CYP3A4 administrado oralmente (ver **Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glicoproteína p (PgP)**).

Everolimus es un sustrato del CYP3A4 y asimismo un sustrato e inhibidor moderado de la bomba de expulsión de fármacos conocida como PgP. Por consiguiente, los fármacos que afectan al CYP3A4 o la PgP pueden alterar la absorción y la eliminación posterior de Everolimus.

In vitro, Everolimus es un inhibidor competitivo del competitivo del CYP3A4 y un inhibidor mixto del CYP2D6.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de Everolimus

Las sustancias que inhiben la actividad del CYP3A4 (y que por eso mismo reducen el metabolismo de Everolimus) pueden incrementar las concentraciones sanguíneas de Everolimus.

Los inhibidores de la PgP (capaces de reducir la expulsión de Everolimus de las células intestinales) pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de Everolimus.

Debe evitarse el tratamiento concurrente con inhibidores potentes del CYP3A4 o de la PgP (como, por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina).

Se apreció un significativo incremento de exposición a Everolimus (la $C_{máx}$ y el ABC aumentaron unas 3,9 y 15 veces, respectivamente) en sujetos sanos que habían recibido Everolimus junto con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4 e inhibidor de la PgP).

El tratamiento simultáneo con inhibidores moderados del CYP3A4 (incluyendo, sin que esta mención sea limitativa, eritromicina, verapamilo, ciclosporina, fluconazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir o aprepitant) y de la PgP requiere cautela. Se debe reducir la dosis de Everolimus si se administraran



concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A4 / PgP. (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES**).

Hubo un aumento de exposición a Everolimus en sujetos sanos que habían recibido Everolimus junto con:

- Eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la PgP; $C_{m\acute{a}x}$ 2,0 veces mayor y ABC 4,4 veces mayor).
- Verapamilo (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la PgP; $C_{m\acute{a}x}$ 2,3 veces mayor y ABC 3,5 veces mayor).
- Ciclosporina (sustrato del CYP3A4 e inhibidor de la PgP; $C_{m\acute{a}x}$ 1,8 veces mayor y ABC 2,7 veces mayor).

Durante el tratamiento con Everolimus se debe evitar el consumo de pomelo, jugo de pomelo, fruta estrella, naranja de Sevilla y cualquier otro alimento que pueda alterar la actividad de la PgP y del citocromo P450.

No se apreciaron diferencias en la $C_{m\acute{i}n}$ de Everolimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 ó 5 mg en presencia o ausencia de sustratos del CYP3A4 o de la PgP.

La coadministración de inhibidores débiles del CYP3A4, con o sin inhibidores de la PgP, no produjo efectos evidentes en la $C_{m\acute{i}n}$ de Everolimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 ó 5 mg.

Agentes que pueden reducir las concentraciones sanguíneas de Everolimus

Las sustancias inductoras del CYP3A4 o de la PgP pueden reducir las concentraciones sanguíneas de Everolimus mediante un aumento del metabolismo de Everolimus o la expulsión de Everolimus de las células intestinales.

Debe evitarse el tratamiento simultáneo con inductores potentes del CYP3A4/PgP. Si el uso concurrente de inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP es requerido (por ejemplo: rifampicina y rifabutina) puede ser necesario ajustar la dosis (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES**).

El pretratamiento de sujetos sanos con dosis múltiples de 600 mg de rifampicina (un potente inductor de CYP3A4 y de la PgP) al día durante 8 días y, luego, con una dosis única de Everolimus prácticamente triplica la depuración de Everolimus y reduce la $C_{m\acute{a}x}$ en un 58%, así como el ABC, en un 63%.

Entre los inductores potentes del CYP3A4 que pueden aumentar el metabolismo de Everolimus y reducir sus concentraciones sanguíneas figuran asimismo la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivantes (como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) y antirretrovirales (como efavirenz y nevirapina).

Agentes cuyas concentraciones sanguíneas pueden verse alteradas por Everolimus

Los estudios en sujetos sanos indican que no existen interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre Everolimus y dos inhibidores de la HMG-CoA reductasa como atorvastatina (un sustrato del CYP3A4) y pravastatina (que no es sustrato del CYP3A4), y los análisis de farmacocinética poblacional tampoco arrojaron indicios de que simvastatina (un sustrato del CYP3A4) afecte de alguna forma la depuración de Everolimus.

In vitro, Everolimus es un inhibidor competitivo del metabolismo de ciclosporina (un sustrato del CYP3A4) y un inhibidor mixto de dextrometorfano (un sustrato del CYP2D6). Tras la administración de una dosis oral de 10 mg al día o de 70 mg a la semana, la concentración máxima media de Everolimus en el estado de equilibrio es más de 12 ó 36 veces menor que los valores de K_i de la inhibición *in vitro*. Por consiguiente, no cabe esperar que Everolimus afecte el metabolismo de los sustratos de CYP3A4 o CYP2D6.

Un estudio con pacientes sanos demostró que la coadministración de una dosis oral de midazolam con Everolimus resultó en un 25% de incremento en la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam y un 30% de incremento en ABC_{0-inf} de midazolam mientras que la proporción metabólica de ABC_{0-inf} (1-hidroximidazolam/midazolam) y el $t_{1/2}$ terminal de midazolam no fueron afectados. Esto sugiere que la exposición incrementada a midazolam se debe al efecto de Everolimus en el sistema gastrointestinal cuando ambos medicamentos se administran al mismo tiempo. Por ello Everolimus puede afectar la biodisponibilidad de medicamentos orales que son sustratos del CYP3A4. Se considera poco probable que Everolimus afecte la exposición de otros sustratos de la CYP3A4. Es una rareza que Everolimus afecte la exposición de otros sustratos CYP3A4 que sean administrados por otras vías no orales, como ser endovenosa, subcutánea y administración transdérmica.



La coadministración de Everolimus y una formulación de depósito de octreotida aumentan la C_{min} de octreotida con un cociente de medias geométricas (Everolimus/placebo) de 1,47 (IC del 90%: 1,32-1,64), que probablemente no afecte de forma clínicamente significativa a la eficacia de Everolimus en los pacientes con Tumores Neuroendócrinos Avanzados.

La coadministración de Everolimus y exemestano incrementa la C_{min} y C_{2h} de exemestano en 45% y 71% respectivamente. Sin embargo, los correspondientes niveles de estradiol en un nivel estable (4 semanas) no fueron diferentes entre los dos brazos de tratamiento. No se observó incremento en las reacciones adversas relacionadas a exemestano en pacientes con Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos recibiendo la combinación. No es probable que el incremento en los niveles de exemestano tenga un impacto sobre la eficacia o seguridad.

Insuficiencia hepática

La exposición a Everolimus fue incrementada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (clase C de Child-Pugh) (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Everolimus no está recomendado para su uso en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) para el tratamiento del Cáncer de Mama Avanzado con Receptores Hormonales en mujeres posmenopáusicas, o en pacientes con Tumores Neuroendócrinos Avanzados de Origen Pancreático o Carcinoma De Células Renales avanzado con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) o TSC con Angiomiolipoma Renal, salvo que el beneficio potencial supere el riesgo (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Everolimus no está recomendado para el uso de pacientes < 18 años de edad con TSC y ASCG que tienen insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C) o en pacientes \geq 18 años con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Vacunas

Durante el tratamiento con Everolimus es preciso evitar la aplicación de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos), así como el contacto íntimo con personas que han recibido tales vacunas (ver **Interacciones farmacológicas**). Para los pacientes pediátricos con TSC que tienen ASCG que no requieren tratamiento inmediato, completar la serie recomendada de vacunas de virus vivos de la infancia, antes del inicio de la terapia, de acuerdo con las pautas de tratamiento locales.

Los inmunodepresores pueden alterar la respuesta a una vacuna y ésta puede ser menos eficaz durante el tratamiento con Everolimus. Es necesario evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con Everolimus. Dichas vacunas son, por ejemplo: la antigripal intranasal, la antisarampionosa, la antiparotidítica, la antirruibélica, la antipoliomiéltica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamarílica, la vacuna contra la varicela y la vacuna antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *S. Typhi*.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Everolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos durante la reproducción tales como embriotoxicidad y fetotoxicidad (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Se desconoce el riesgo para el ser humano. Everolimus no debe administrarse a mujeres embarazadas, a menos que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto. No debe prohibirse intentar tener hijos a los pacientes varones que toman Everolimus.

Lactancia

No se sabe si Everolimus pasa a la leche humana. En los estudios con animales, tanto Everolimus como sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche de las ratas lactantes. Por consiguiente, las mujeres que toman Everolimus no deben amamantar.

Mujeres en edad de procrear

Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Everolimus y en las 8 semanas siguientes a la finalización de la terapia.

Fertilidad

Se desconoce el potencial de Everolimus de causar esterilidad en pacientes de ambos sexos.



Sin embargo, se ha observado irregularidades menstruales, amenorrea secundaria, y desequilibrio asociado a la hormona luteinizante (LH)/hormona estimulante del folículo (FSH).

En base a los hallazgos no clínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con Everolimus.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas.

Datos preclínicos de seguridad

La toxicidad preclínica de Everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos de raza *Minipig*, monos y conejos. Los órganos más afectados fueron los del aparato reproductor femenino y masculino de diversas especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de espermatozoides en los epidídimos y atrofia uterina), así como los pulmones de los ratones y las ratas (aumento de macrófagos alveolares) y los ojos sólo de las ratas (opacidades en la línea de sutura anterior del cristalino). Se observaron alteraciones renales mínimas en las ratas (incremento de lipofucsina en el epitelio tubular vinculada a la edad del animal) y los ratones (agravamiento de lesiones subyacentes). No hubo signos de toxicidad renal en los monos o los cerdos *Minipig*.

Everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis crónica en las ratas, infección del plasma y del corazón por el virus de Coxsackie en los monos, infestación del tubo digestivo por coccidios en los cerdos *Minipig*, lesiones cutáneas en los ratones y los monos). Estos efectos se observaron generalmente con una exposición sistémica incluida dentro del intervalo terapéutico o superior al mismo, salvo en las ratas, en las que ocurrieron con una exposición inferior al intervalo terapéutico debido a la elevada distribución en los tejidos.

En un estudio sobre fecundidad de ratas macho, se observó una alteración de la morfología testicular con la dosis de 0,5 mg/Kg o mayor, así como una reducción de la motilidad de los espermatozoides, del número de cabezas de los espermatozoides y de las concentraciones plasmáticas de testosterona con la dosis de 5 mg/Kg, que se sitúa dentro del rango de exposición terapéutico (52 ng.hr/ml y 414 ng.hr/ml respectivamente) comparado a 560 ng.hr/ml a una exposición humana de 10 mg/día y deterioró la fecundidad animal. Hubo signos de reversibilidad. En estudios de reproducción animal la fertilidad femenina no fue afectada. Las dosis orales de Everolimus en ratas hembras hasta $\geq 0,1$ mg/kg (aproximadamente 4% de la ABC_{0-24h} en los pacientes que recibieron la dosis de 10mg al día) produjo aumento en la pérdida de pre-implantación.

Everolimus atravesó la barrera placentaria y fue tóxico para el producto de la concepción. Causó embriotoxicidad y fetotoxicidad por debajo del nivel terapéutico de exposición sistémica en las ratas, lo cual se manifestó como mortalidad y un menor peso fetal. Con 0,3 y 0,9 mg/Kg se observó una mayor incidencia de malformaciones y anomalías óseas (por ejemplo, hendidura esternal). En los conejos, el aumento de resorciones tardías fue una señal de embriotoxicidad.

En estudios de toxicidad en ratas jóvenes con dosis de apenas 0,15 mg/kg/día, las manifestaciones de toxicidad sistémica comprendieron la reducción del aumento ponderal y del consumo de alimentos, y el retraso en el logro de algunos hitos del desarrollo con todas las dosis; se observó una recuperación total o parcial tras suspender la administración. Con la posible excepción del efecto observado específicamente en el cristalino de las ratas (al que resultaron más sensibles los animales jóvenes), parece que no existe una diferencia significativa entre la sensibilidad de los animales jóvenes a los efectos adversos del Everolimus y la de los animales adultos con dosis diarias de entre 0,5 y 5 mg/kg. No se observaron signos de toxicidad en monos jóvenes con dosis de hasta 0,5 mg/kg/día durante 4 semanas.

Los estudios de genotoxicidad en los que se investigaron variables pertinentes de genotoxicidad no evidenciaron actividad clastogénica ni mutagénica alguna. La administración de Everolimus a ratones y ratas durante dos años tampoco reveló poder cancerígeno alguno, incluso cuando se usaron las dosis más elevadas, que son unas 3,9 y 0,2 veces mayores que la exposición clínica prevista para una dosis de 10 mg.



REACCIONES ADVERSAS

Cáncer de Mama Avanzado con receptores hormonales positivos, Tumores Neuroendócrinos Avanzados de origen Pancreático y Carcinoma de Células Renales avanzado

Resumen del perfil de seguridad

La información sobre reacciones adversas se basa principalmente en datos de seguridad agrupados en pacientes que recibieron Everolimus (N=2672) en estudios clínicos incluidos estudios fase II y III, aleatorizados, con doble enmascaramiento y placebo -comparador activo- controlados, que están relacionados con las indicaciones aprobadas.

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia igual o superior al 1/10 y, a juicio del investigador, presuntamente relacionadas con el tratamiento) a partir de los datos de seguridad agrupados, fueron (en orden decreciente): estomatitis, exantema, fatiga, diarrea, infecciones, náuseas, falta de apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edemas periféricos, hiperglucemia, astenia, prurito, pérdida de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea.

Las reacciones adversas de grado 3 más frecuentes (frecuencia igual o superior a 1/100 a menor a 1/10 y sospechada de estar relacionada con el tratamiento por el investigador) fueron: estomatitis, anemia, hiperglucemia, fatiga, infecciones, neumonitis, diarrea, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, linfopenia, proteinuria, hemorragia, hipopotasemia, erupción cutánea, hipertensión, incremento de la aspartato aminotransferasa (ALT), neumonía y diabetes mellitus.

Resumen tabulado de reacciones adversas obtenidas de los estudios clínicos

La **Tabla 15** presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en el análisis agrupado de seguridad.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de frecuencia. Además, para clasificar cada reacción adversa en la correspondiente categoría de frecuencia, se ha seguido la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 15: Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

Clase de órgano, aparato o sistema	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, hipocalemia, deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, cefalea		Ageusia	
Trastornos cardíacos			Insuficiencia cardíaca congestiva	
Trastornos vasculares		Hemorragia ²	Trombosis	

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

Clase de órgano, aparato o sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
		hipertensión	venosa profunda	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos, neumonitis ³ , epistaxis	Disnea	Hemoptisis, embolismo pulmonar	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ⁴ , diarrea, náuseas	Vómitos, boca seca, dolor abdominal, dolor oral, dispepsia, disfagia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, prurito	Piel seca, trastornos en las uñas, acné, eritema, síndrome de mano-pie ⁵		Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos		Artralgia		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, insuficiencia renal	Orina diaria aumentada, insuficiencia renal aguda	
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios		Menstruación irregular ⁶	Amenorrea	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia, edema periférico	Pirexia, inflamación de mucosas	Dolor de pecho no cardíaco, Insuficiente cicatrización de heridas	
Pruebas complementarias	Pérdida de peso	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de creatinina en sangre		

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 frecuente: bronquitis, herpes zoster, septicemia, absceso y casos aislados de infecciones oportunistas (por ejemplo, la aspergilosis, candidiasis y hepatitis B; y raras: miocarditis viral.

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

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

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

5 Reportado como palmo-plantar síndrome de eritrodisestesia.

6 La frecuencia está basada en la cantidad de mujeres de 10 a 55 años de edad incluidas en el agrupamiento de seguridad.



Anomalías de laboratorio importantes

En la base de datos de seguridad de los ensayos doble ciego, agrupados, Fase III, las anomalías más importantes de laboratorio observadas se registraron con una frecuencia $\geq 1/10$ (muy frecuentes, enumeradas por orden decreciente de frecuencia):

- Hematológicas: disminución de hemoglobina, disminución de linfocitos, disminución de células blancas de la sangre, disminución de plaquetas, disminución de neutrófilos (o colectivamente como pancitopenia).
- Bioquímicas: aumento de la glucosa (en ayunas), aumento del colesterol, aumento de triglicéridos, aumento de AST, aumento de ALT, aumento de creatinina, disminución del potasio y disminución de la albumina.

La mayoría de las anomalías ($\geq 1/10$) eran leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Las anomalías de grado 3/4, hematológicas y químicas incluyen:

- Hematológicas: disminución de los linfocitos, disminución de hemoglobina (muy frecuente), disminución de los neutrófilos recuento plaquetario disminuido, disminución de células blancas de la sangre (todos frecuentes).
- Bioquímicas: aumento de la glucosa (en ayunas, muy frecuente); disminución de fosfatos, potasio disminuido, aumento de AST, aumento de ALT, aumento de la creatinina, aumento del colesterol total; aumento de los triglicéridos y disminución de la albúmina (todas frecuentes).

Complejo de Esclerosis Tuberosa (TSC)

Resumen del perfil de seguridad

La información sobre las reacciones adversas a medicamentos (ADR) se basa en datos agrupados de pacientes con TSC recibiendo Everolimus (N=251) en dos estudios aleatorios; uno doble ciego, controlado con placebo, fase III, que incluyeron periodos de tratamiento abierto y a ciego; y uno no aleatorio, de etiqueta abierta, de un solo grupo de estudio, fase II, que sirve como base para las indicaciones mencionadas (ver **Tabla 16** e **INDICACIONES**).

Tabla 16. Datos de seguridad agrupados de Everolimus en estudios de TSC

Estudios	TSC-ASCG ¹	TSC-ASCG	TSC- Angiomiolipomaremal
Número total de pacientes recibiendo Everolimus ²	28	111 ²	112
Duración media de la exposición, meses (rango)	67,8 (4,7-83,2)	47,1 (1,9-58,3)	46,9 (0,5-63,9)
Exposición en pacientes - años	146	391	391

¹ Estudio abierto de grupo único, sin comparador o grupo control.

² Número total de pacientes recibiendo Everolimus durante el estudio doble ciego y las fases de extensión abierta incluyendo pacientes del grupo de placebo que se cruzaron al tratamiento de Everolimus.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 1/10$, sospechadas de estar relacionadas con el tratamiento según el investigador) de la base de datos de seguridad agrupados son (en orden decreciente): estomatitis, nasofaringitis, diarrea, piroxia, infecciones del tracto respiratorio superior, vómitos, tos, cefalea, amenorrea, acné, rash, menstruación irregular, neumonía, sinusitis, infección del tracto urinario, fatiga, hipercolesterolemia y disminución del apetito.



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

Las reacciones adversas más frecuentes grado ¼ (incidencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$) fueron estomatitis, neumonía, amenorrea, neutropenia, pirexia y celulitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos de TSC

La **Tabla 17** muestra la incidencia de reacciones adversas sobre la base de los datos reunidos, en los pacientes que recibieron Everolimus en los estudios de TSC (que incluyen tanto el estudio doble ciego y abierto, y periodos de extensión) abarcando una mediana de duración de 18,25 meses (con un máximo de 47,1 meses en los estudios de TSC-ASCG y TSC-Angiomiolipoma renal). Las ADRs se listan según la clase de órgano del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 17. Reacciones adversas reportadas de los estudios clínicos de TSC

Clase de órgano, aparato o sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, sinusitis, infección del tracto urinario	Faringitis, otitis media, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis viral, gingivitis	Herpes zoster, bronquitis viral	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia		
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia, disminución del apetito	Hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, agresión, irritabilidad		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Disgeusia	
Trastornos vasculares		Hipertensión, linfedema		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Epistaxis	Neumonitis	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^a , diarrea, vómitos	Constipación, náuseas, dolor abdominal, flatulencias, dolor oral, gastritis		
Trastornos de la piel y del	Acné, rash ^b	Piel seca, dermatitis	Angioedema	



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

Clase de órgano, aparato o sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
tejido subcutáneo		acneiforme		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Amenorrea ^c , menstruación irregular	Menorragia, Hemorragia vaginal, quiste ovárico	Retraso en la menstruación ^c	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Fiebre, fatiga			
Pruebas complementarias		Incremento en sangre de lactato deshidrogenasa, incremento en sangre de la hormona luteinizante	Incremento en sangre de la hormona foliculo estimulante	

a Incluye muy frecuentes: estomatitis, úlceras en la boca, úlceras aftosas; frecuentes: úlceras de lengua, úlcera labial; poco frecuente: dolor gingival, glositis.

b Incluye frecuencias: erupción cutánea; erupción cutánea eritematosa; Poco frecuente: erupción generalizada, eritema, erupción máculo-papular, erupción macular.

c La frecuencia está basada en la cantidad de mujeres de 10 a 55 años de edad durante el tratamiento incluidas en el agrupamiento de seguridad.

Anomalías de laboratorio importantes

En la base de datos de seguridad de TSC agrupados, las siguientes anomalías se informaron en los análisis de laboratorio clínicamente relevantes con una incidencia $\geq 1/10$ (muy frecuentes, enumeradas por orden decreciente de frecuencia):

- Hematológicas: aumento del tiempo de tromboplastina parcial, disminución de los neutrófilos, disminución de la hemoglobina, disminución de las células blancas de la sangre, disminución del recuento de plaquetas disminución de los linfocitos.
- Bioquímicas: aumento del colesterol, aumento de triglicéridos, aumento de AST, aumento de ALT, disminución del fosfato, aumento de la fosfatasa alcalina e incremento de la glucosa (en ayunas).

Casi todas las anomalías en los análisis de laboratorio fueron leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Las anomalías de grado 3/4, hematológicas y químicas incluyen:

- Hematológicas: disminución de los neutrófilos, aumento del tiempo de tromboplastina parcial, disminución de hemoglobina (frecuente), disminución de los linfocitos, disminución de células blancas de la sangre (poco frecuentes).
- Bioquímicas: disminución del fosfato, aumento de los triglicéridos, fosfatasa alcalina aumentada (frecuente), aumento del colesterol, aumento de la AST, aumento de la ALT, y aumento de la glucosa en ayunas (poco frecuentes).



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los estudios clínicos y reportes espontáneos de poscomercialización, Everolimus se ha asociado a casos graves de reactivación de hepatitis B, incluidos desenlaces mortales. La reactivación de infecciones es un evento esperado durante periodos de inmunosupresión (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

En estudios clínicos y en informes espontáneos posteriores a la comercialización, Everolimus se ha relacionado con episodios de insuficiencia renal (lo que incluye desenlaces mortales) y proteinuria. Se recomienda el control de la función renal (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

En los estudios clínicos e informes posteriores a la comercialización, Everolimus ha sido asociado con casos de amenorrea (incluso amenorrea secundaria).

En los estudios clínicos e informes espontáneos posteriores a la comercialización, se ha asociado al Everolimus con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), algunos casos con desenlace mortal (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

En los estudios clínicos e informes espontáneos posteriores a la comercialización se ha informado angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA y sin él (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso pediátrico de comprimidos de Everolimus está recomendado en pacientes con TSC que tienen ASCG y no requieren cirugía inmediata. La seguridad y eficacia de los comprimidos de Everolimus no se ha establecido en pacientes pediátricos con angiomiolipoma renal con TSC, en ausencia de ASCG o en pacientes pediátricos con cáncer.

La seguridad de Everolimus en pacientes pediátricos con TSC con ASCG se demostró en dos ensayos clínicos. En estos estudios, el carácter general, el tipo y la frecuencia de ADRs a través de los grupos de edad evaluados fueron similares. Estos estudios clínicos no demostraron impacto de Everolimus en el crecimiento y desarrollo puberal.

Se observó en los pacientes más jóvenes con TSC que tiene ASCG una tendencia hacia una menor C_{min} normalizada a la dosis (en mg/m^2). La mediana de la C_{min} normalizada a mg/m^2 fue menor para los grupos de edad más jóvenes, lo que indica que el aclaramiento de Everolimus (normalizado a la superficie corporal) fue mayor en los pacientes más jóvenes (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Geriátricos

En la base de datos de seguridad oncológicos agrupados, el 37% de los pacientes tratados con Everolimus eran ≥ 65 años de edad.

El número de pacientes oncológicos con un ADR que provocaron la interrupción del tratamiento con Everolimus fue superior en los pacientes ≥ 65 años de edad (20% vs 13%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1/100$) que provocaron la suspensión del tratamiento fueron neumonía (incluida enfermedad pulmonar intersticial), estomatitis, fatiga y disnea.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios en animales, Everolimus reveló tener un bajo potencial de toxicidad aguda.

No se observó letalidad ni toxicidad grave en las ratas o ratones que recibieron dosis orales únicas de 2000 mg/Kg (ensayo límite).

Se conocen muy pocos casos de sobredosificación en seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una aceptable tolerabilidad aguda.

En todos los casos de sobredosificación se deben tomar medidas generales de apoyo.



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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

XILCATOR® / EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg: Envases conteniendo 28, 30, 56, 60, 90 y 120 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura menor a 25°C. Proteger 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°:**

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



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

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLISTER

TUTEUR
EVEROLIMUS 2,5 mg

Lote:
Vto:

Nota: Igual texto se utilizará para las concentraciones 5 mg y 10 mg de XILCATOR®.



firma
Digital
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA (Frasco de XILCATOR® 2,5 mg)

XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
28 comprimidos

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

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

Lote:

Vto:

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30, 56 y 60 comprimidos.



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA (Frasco de XILCATOR® 5 mg)

XILCATOR®
EVEROLIMUS 5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
28 comprimidos

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

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

Lote:

Vto:

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30, 56 y 60 comprimidos.



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA (Frasco de XILCATOR® 10 mg)

XILCATOR®
EVEROLIMUS 10 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
28 comprimidos

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

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

Lote:

Vto:

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30, 56 y 60 comprimidos.



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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA (Frasco de XILCATOR® 2,5 mg)

XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
90 comprimidos (Uso hospitalario exclusivo)

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

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

Lote:

Vto:

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 120 comprimidos.



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA (Frasco de XILCATOR® 5 mg)

XILCATOR®
EVEROLIMUS 5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
90 comprimidos (Uso hospitalario exclusivo)

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

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

Lote:

Vto:

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 120 comprimidos.



RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA (Frasco de XILCATOR® 10 mg)

XILCATOR®
EVEROLIMUS 10 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
90 comprimidos (Uso hospitalario exclusivo)

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

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

Lote:

Vto:

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 120 comprimidos.



firma
Digital

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



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

XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XILCATOR® 2,5 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: butilhidroxitolueno, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30, 56 y 60 comprimidos.



RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE XILCATOR® 5 mg

XILCATOR®
EVEROLIMUS 5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XILCATOR® 5 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: butilhidroxitolueno, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30, 56 y 60 comprimidos.



RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE XILCATOR® 10 mg

XILCATOR®
EVEROLIMUS 10 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XILCATOR® 10 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: butilhidroxitolueno, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30, 56 y 60 comprimidos.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma
Digital

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





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

XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 90 comprimidos (Uso hospitalario exclusivo)

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XILCATOR® 2,5 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: butilhidroxitolueno, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 120 comprimidos.



RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE XILCATOR® 5 mg

XILCATOR®
EVEROLIMUS 5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 90 comprimidos (Uso hospitalario exclusivo)

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XILCATOR® 5 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: butilhidroxitolueno, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 120 comprimidos.



RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE XILCATOR® 10 mg

XILCATOR®
EVEROLIMUS 10 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 90 comprimidos (Uso hospitalario exclusivo)

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XILCATOR® 10 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: butilhidroxitolueno, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 120 comprimidos

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



**firma
Digital**

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





25 de julio de 2017

DISPOSICIÓN N° 8186

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

CERTIFICADO N° 58446

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000262-16-2

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

	Troquel
EVEROLIMUS 2,5 mg - COMPRIMIDO	
EVEROLIMUS 5 mg - COMPRIMIDO	No Corresponde
EVEROLIMUS 10 mg - COMPRIMIDO	No Corresponde
	No Corresponde



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798

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
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Buenos Aires, 17 DE JULIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 8186

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58446

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: XILCATOR

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

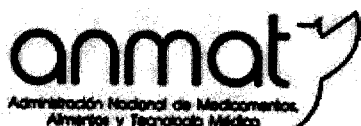
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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 0,045 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6,6 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 72 mg NÚCLEO 1
DODECILSULFATO DE SODIO 7,2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,1 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 20 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,55 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO - FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS.

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS.

FRASCOS (ENVASE PRIMARIO ALTERNATIVO) CONTENIENDO 28, 30, 56, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTAS DOS ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Accesorios: TAPA CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28, 30, 56, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTAS DOS ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 28, 30, 56, 60, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 120 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

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



Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER 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: Inhibidor de proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 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). - Para el tratamiento de pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes (ASCG) asociado con Esclerosis Tuberosa (ET) que requiere intervención terapéutica, pero no es candidato para la resección quirúrgica curativa. La efectividad de XILCATOR® se basa en un análisis del cambio del volumen de ASCG. No se ha demostrado beneficio clínico tal como la mejora en los síntomas relacionados. - Para el tratamiento de pacientes con Tumores Neuroendócrinos Avanzados de Origen Pancreático (Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors, PNET) progresados en pacientes con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica. La seguridad y eficacia de XILCATOR® en el tratamiento de pacientes con tumores carcinoides no han sido establecidas. - Para el tratamiento de 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. - Para el tratamiento de pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) con angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata. - Para el tratamiento de pacientes adultos con Tumores Neuroendócrinos (NET) progresivos, bien diferenciados y no funcionales de origen gastrointestinal o pulmonar, y con

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

enfermedad no resecable, localmente avanzada o metastásica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: XILCATOR

Nombre Genérico (IFA/s): EVEROLIMUS

Concentración: 5 mg

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



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 0,09 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 13,2 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 144 mg NÚCLEO 1
DODECILSULFATO DE SODIO 14,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,2 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 40 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,1 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO - FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS.

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS.

FRASCOS (ENVASE PRIMARIO ALTERNATIVO) CONTENIENDO 28, 30, 56, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTAS DOS ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Accesorios: TAPA CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28, 30, 56, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDO, SIENDO ESTAS DOS ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 28, 30, 56, 60, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 120 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER 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: Inhibidor de proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 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). - Para el tratamiento de pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes (ASCG) asociado con Esclerosis Tuberosa (ET) que requiere intervención terapéutica, pero no es candidato para la resección quirúrgica curativa. La efectividad de XILCATOR® se basa en un análisis del cambio del volumen de ASCG. No se ha demostrado beneficio clínico tal como la mejora en los síntomas relacionados. - Para el tratamiento de pacientes con Tumores Neuroendócrinos Avanzados de Origen Pancreático (Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors, PNET) progresados en pacientes con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica. La seguridad y eficacia de XILCATOR® en el tratamiento de pacientes con tumores carcinoides no han sido establecidas. - Para el tratamiento de 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. - Para el tratamiento de pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) con angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata. - Para el

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

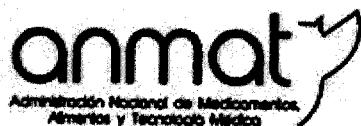
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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



tratamiento de pacientes adultos con Tumores Neuroendócrinos (NET) progresivos, bien diferenciados y no funcionales de origen gastrointestinal o pulmonar, y con enfermedad no resecable, localmente avanzada o metastásica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABRATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: XILCATOR

Nombre Genérico (IFA/s): EVEROLIMUS

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



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 0,18 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 26,4 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 288 mg NÚCLEO 1
DODECILSULFATO DE SODIO 28,8 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 80 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,2 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO - FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS.

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS.

FRASCOS (ENVASE PRIMARIO ALTERNATIVO) CONTENIENDO 28, 30, 56, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Accesorios: TAPA CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28, 30, 56, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 28, 30, 56, 60, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 120 DE

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



USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER 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: Inhibidor de proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 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). - Para el tratamiento de pacientes con Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes (ASCG) asociado con Esclerosis Tuberosa (ET) que requiere intervención terapéutica, pero no es candidato para la resección quirúrgica curativa. La efectividad de XILCATOR® se basa en un análisis del cambio del volumen de ASCG. No se ha demostrado beneficio clínico tal como la mejora en los síntomas relacionados. - Para el tratamiento de pacientes con Tumores Neuroendócrinos Avanzados de Origen Pancreático (Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors, PNET) progresados en pacientes con enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica. La seguridad y eficacia de XILCATOR® en el tratamiento de pacientes con tumores carcinoides no han sido establecidas. - Para el tratamiento de 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. - Para el tratamiento

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 pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) con angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata. - Para el tratamiento de pacientes adultos con Tumores Neuroendócrinos (NET) progresivos, bien diferenciados y no funcionales de origen gastrointestinal o pulmonar, y con enfermedad no resecable, localmente avanzada o metastásica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA Nº 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

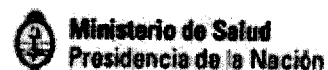
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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



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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000262-16-2



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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