



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5133

BUENOS AIRES,

05 MAYO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003114-16-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AFINITOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EVEROLIMUS 2,5 mg - 5 mg - 10 mg; aprobada por Certificado N° 55.219.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N°

5133

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 451 y 452 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada AFINITOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EVEROLIMUS 2,5 mg – 5 mg – 10 mg; aprobada por Certificado N° 55.219 y Disposición N° 5275/09, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 111 a 290, para los prospectos y de fojas 292 a 333, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5275/09 los prospectos autorizados por las fojas 111 a 171 y la

Handwritten marks: a checkmark and the number 7.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N° 5133

información para el paciente autorizada por las fojas 292 a 305, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.219 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003114-16-7

DISPOSICIÓN N°

Jfs

5133

  
Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

d. 4/10



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...**5.1.3.3** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.219 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AFINITOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EVEROLIMUS 2,5 mg - 5 mg - 10 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5275/09.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-005955-09-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 10380/15.	Prospectos de fs. 111 a 290, corresponde desglosar de fs. 111 a 171. Información para el paciente de fs. 292 a 333, corresponde desglosar de fs. 292 a 305.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten mark



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.219 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de....**05 MAYO 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-003114-16-7

DISPOSICIÓN N°

**5133**

Jfs

**Dr. ROBERTO LEIDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Jfs

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

05 MAYO 2016



**AFINITOR®  
EVEROLIMUS**

Comprimidos  
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

**FORMULA**

Cada comprimido de Afinitor® 2,5 mg contiene:

Everolimus.....	2,5 mg
Excipientes: butilhidroxitolueno 0,05 mg, estearato de magnesio 0,63 mg, lactosa monohidratada 2,45 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 22,5 mg, crospovidona 25,0 mg, lactosa anhidra 71, 88 mg.....	c.s.

Cada comprimido de Afinitor® 5 mg contiene:

Everolimus.....	5 mg
Excipientes: butilhidroxitolueno 0,10 -mg, estearato de magnesio 1,25 mg, lactosa monohidratada 4,90 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 45 mg, crospovidona 50 mg, lactosa anhidra 143, 78 mg .....	c.s.

Cada comprimido de Afinitor® 10 mg contiene:

Everolimus.....	10 mg
Excipientes: butilhidroxitolueno 0,20 mg, estearato de magnesio 2,50 mg, lactosa monohidratada 9,80 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 90 mg, crospovidona 100 mg, lactosa anhidra 287,50 mg.....	c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor de protein quinasa. Cód. ATC: L01X E10

**INDICACIONES**

Afinitor® comprimidos 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 (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 Afinitor® se basa en un análisis del cambio del volumen de SEGA. No se ha demostrado beneficio clínico tal como la mejora en los síntomas relacionados.

- Para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático (PNET) progresados en pacientes con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica.

La seguridad y eficacia de Afinitor® en el tratamiento de pacientes con tumores carcinoides no han sido establecidas.

- Para el tratamiento para el cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivo, HER2 ~~negativo~~ negativo, en combinación con examestano, en mujeres

**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 C/o. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apellido



posmenopáusicas sin enfermedad visceral sintomática luego de la recurrencia de la progresión después de un tratamiento con un inhibidor de aromataza no-esteroidal.

- Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (tuberous sclerosis complex, TSC) con angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos (NET) progresivos, bien diferenciados y no funcionales de origen gastrointestinal o pulmonar y con enfermedad no resecable, localmente avanzada o metastásica.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

### Mecanismo de acción (MA)

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). 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.

La activación del 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 vía 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 aromataza (AI). 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 y Akt, HER2, o inhibidores de la aromataza, aumenta la actividad anti-tumoral de everolimus de forma sinérgica. En células de cáncer de mama, la resistencia a AI debido a la activación de Akt puede ser revertido por la administración con everolimus.

Dos de los principales reguladores de la transducción de señales a través de mTORC1 son los supresores tumorales TSC1 (hamartina, cuyo déficit es la causa de la esclerosis tuberosa de tipo 1) y TSC2 (tuberina, cuyo déficit es la causa de la esclerosis tuberosa de tipo 2) que interactúan entre si y forman un complejo. La pérdida o la inactivación de TSC1 o de TSC2 da lugar a altas concentraciones de Rheb-GTP, una GTPasa de la familia RAS que interactúa con el complejo mTORC1 para activarlo. La activación de mTORC1 pone en marcha una cascada de transducción de señales mediada por quinasas que incluye la activación de la S6K1. Un sustrato del complejo 1 de mTOR (mTORC1), S6K1, fosforila el dominio 1 de activación de los receptores de estrógeno, que es el responsable de la activación de los receptores independiente del ligando. 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.

### Farmacodinamia

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (el blanco de rapamicina en los mamíferos) y más específicamente del complejo de transducción de señales mTOR-Raptor (mTORC1). mTOR es una serina-treonina-quinasa clave en la cascada de transducción de señales de PI3K/AKT; la regulación de este sistema falla en la mayoría de las neoplasias malignas humanas. Everolimus ejerce su actividad a través del receptor intracelular



FKBP12 con el que interactúa con elevada afinidad. El complejo formado por la proteína FKBP12 y everolimus se fija a mTORC1 e inhibe su capacidad transductora de señales. La transducción de señales a través de mTORC1 se efectúa por medio de la modulación de la fosforilación de efectores consecutivos en la serie, entre cuyos componentes mejor caracterizados figuran los reguladores de la traducción de proteínas S6K1 (quinasa 1 de la proteína ribosómica S6) y 4E-BP (proteína de fijación al factor de iniciación 4E en los eucariontes). El desmantelamiento de la función de S6K1 y de 4E-BP1, como resultado de la inhibición de mTORC1, interfiere la traducción de los ARNm codificadores de proteínas que son esenciales para la regulación del ciclo celular, la glucólisis y la adaptación a condiciones de baja concentración de oxígeno (hipoxia). Ello inhibe el crecimiento del tumor y la expresión de factores que se inducen en condiciones de hipoxia (como el factor de transcripción HIF-1); la inhibición de tales factores reduce la expresión de otros factores implicados en la potenciación de procesos angiogénicos tumorales (como el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF). Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y la proliferación de células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y de las células del músculo liso de los vasos sanguíneos. En consonancia con la función reguladora primaria que ejerce mTORC1, se ha visto que everolimus reduce la proliferación de células tumorales, la glucólisis y la angiogénesis en los tumores sólidos *in vivo* y de esa forma ofrece dos modos independientes de inhibición del crecimiento tumoral: una actividad antineoplásica directa en las células y una inhibición del estroma tumoral.

En un modelo neuronal murino del TSC en el que *TSC1* estaba desactivado en la mayor parte de las neuronas durante el desarrollo cortical, everolimus elevó la mediana de la supervivencia de 33 días a más de 100 días, y también mejoraron notablemente la conducta, el fenotipo y el aumento de peso. Se observó penetración encefálica, acumulación a lo largo del tiempo con el tratamiento repetido y reducción efectiva de las concentraciones de la proteína ribosómica S6 fosforilada, que es un marcador efector de mTORC1. El tratamiento mejoró las anomalías de los neurofilamentos, la mielinización y el aumento de tamaño de las células, si bien persistieron los signos de displasia neuronal y sólo se observaron modificaciones moderadas de la densidad y la longitud de las espinas dendríticas. Ratones tratados con everolimus sólo durante 23 días (entre el 7° y el 30° día de vida) mostraron una mejora persistente del fenotipo, con una mediana de supervivencia de 78 días. En resumen, everolimus es muy activo en este modelo neuronal del TSC, con efectos beneficiosos atribuibles aparentemente a los efectos sobre la vía de transducción de señales de mTORC1 y AKT y, en consecuencia, sobre el tamaño celular y la mielinización.

## Farmacocinética

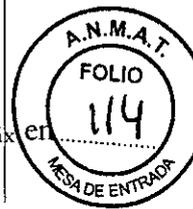
### Absorción

Luego de la administración de Afinitor® 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  $C_{máx}$  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  $C_{máx}$  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 Afinitor® comprimidos (valorada según el ABC) en un 22% y la concentración sanguínea

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
G° de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Aprobado



máxima en un 54%; las comidas pobres en grasas redujeron el ABC un 32% y la  $C_{máx}$  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 Afinitor® 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.

#### *Biotransformación / Metabolismo*

Everolimus es un sustrato del CYP3A4 y de la glucoproteína 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 Afinitor® comprimidos 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.  $t_{máx}$  se detecta 1 ó 2 horas después de la administración. En el estado de equilibrio y con la 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.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Afinitor® fue evaluada en dos estudios de dosis única de Afinitor® comprimidos 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 el estado de Child Pugh status. Sobre la base de un meta-análisis de los dos estudios, el ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia hepática (Ver POSOLOGÍA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION” 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 Afinitor® en niños con cáncer (Ver “POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION”) o en pacientes pediátricos con TSC con angiomiolipoma renal en ausencia de ASCG.
- En pacientes con TSC con ASCG recibiendo Afinitor®, la C<sub>min</sub> de everolimus fue aproximadamente proporcional a la dosis en un rango de dosis de 1,35 mg/m<sup>2</sup> a 14,4 mg/m<sup>2</sup>.
- En pacientes con TSC con ASCG recibiendo Afinitor®, la media geométrica de C<sub>min</sub> para everolimus normalizada a una dosis de mg/m<sup>2</sup> 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.

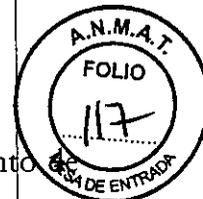
Según un análisis farmacocinético poblacional, la depuración oral (CL/F) es un 20% mayor, en promedio, en los receptores de trasplante de raza negra.

#### *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<sub>min</sub> 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<sub>min</sub>) 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 “POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION”).





tratamiento placebo + exemestane no cruzaron al brazo de everolimus en el momento de la progresión.

El estudio demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de everolimus + exemestane sobre placebo + exemestane por una prolongación 2,45 veces mayor en la mediana de la PFS (mediana: 7,82 meses vs. 3,19 meses), resultando en una reducción del riesgo de progresión o muerte del 55% (PFS HR 0,45; 95% CI: 0,38, 0,54; test Log Rank, valor  $p < 0,0001$  por evaluación de investigador local) (ver tabla 7 y figura No. 1).

Los análisis de PFS 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 meses), resultando en una reducción del riesgo de progresión o muerte del 62% (PFS HR: 0,38; 95% CI: 0,31, 0,48; test Log Rank, valor  $p < 0,0001$ ) (ver tabla 1 y figura No. 2).

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

**Tabla 1 - BOLERO -2: Resultados de eficacia**

Análisis	Afinitor <sup>®a</sup> N = 485	Placebo <sup>a</sup> N = 239	Tasa de riesgo	Valor P
<b>Sobrevida libre de progresión mediana (meses, 95% CI)</b>				
Revisión radiológica del investigador	7,82 (6,93 a 8,48)	3,19 a (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 a (2,89 a 5,55)	0,38 (0,31 a 0,48)	<0,0001
<b>Mejor respuesta global (% , 95% CI)</b>				
Tasa de respuesta objetiva (ORR) <sup>b</sup>	12,6% (9,8 a 15,9)	1,7% (0,5 a 4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Tasa de beneficio clínico (CBR) <sup>c</sup>	51,3% (46,8 a 55,9)	26,4% (20,9 a 32,4)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>

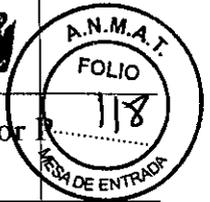
<sup>a</sup> Más exemestano

<sup>b</sup> Tasa de respuesta objetiva = número de pacientes con CR o RR.

<sup>c</sup> Tasa de beneficio clínico = número de pacientes con CR o PR o SD  $\geq$  24 semanas.

<sup>d</sup> No aplica.

<sup>e</sup> Valor-p es obtenido a partir del análisis exacto de CMH usando una versión estratificada



Análisis	Afinitor® <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Tasa de riesgo	Valor
	N = 485	N = 239		

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 to 1,10; p=0,1426)].

Las tasas a los doce meses de PFS fueron de 33% de los pacientes que recibieron everolimus + exemestano en comparación con el 11% en el grupo de exemestano placebo

Figura 1 BOLERO-2 – Curvas de Sobrevida Libre de Progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica del investigador).

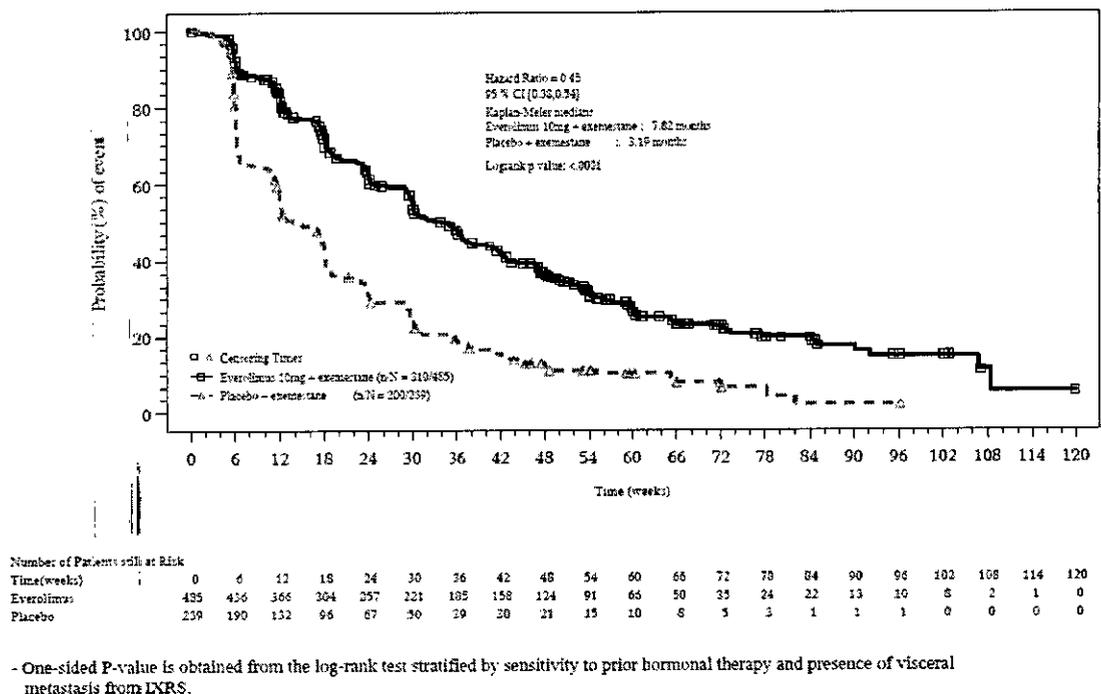
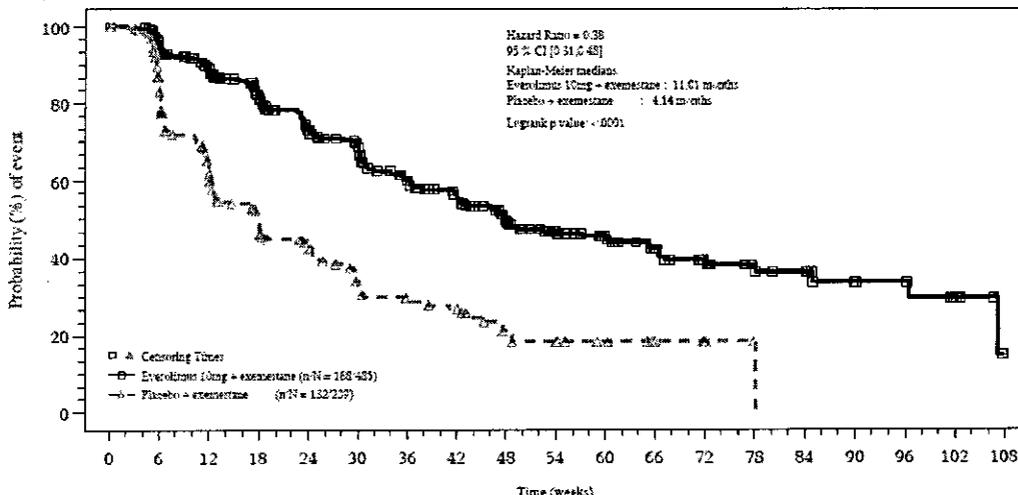


Figura 2. BOLERO-2 - Curvas de Sobrevida Libre de Progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica independiente)

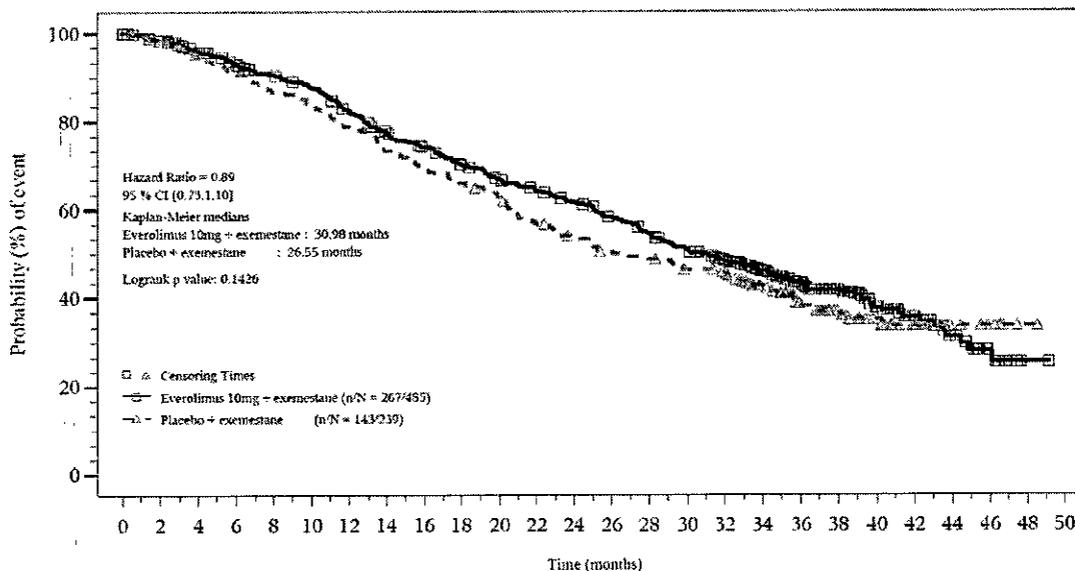
*[Handwritten signature]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gto. de Asuntos Regulatorios  
 Codirección Técnica - M.N. 11521  
 Apod. No.



Time(weeks)	0	6	12	18	24	29	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108
Everolimus	485	427	359	292	239	211	166	140	109	77	62	48	52	21	18	11	10	5	0
Placebo	256	179	114	76	56	38	51	27	16	13	9	6	4	1	0	0	0	0	0

- One-sided P-value is obtained from the log-rank test stratified by sensitivity to prior hormonal therapy and presence of visceral metastasis from IXRS.

**Figura 3 BOLERO-2 –curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global (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	58	39	23	11	1	0
Placebo	239	232	220	211	201	194	182	170	162	153	145	130	120	113	109	102	98	77	56	41	28	18	8	5	1	0

One-sided P-value is obtained from the log-rank test stratified by sensitivity to prior hormonal therapy and presence of visceral metastasis from IXRS

El efecto en el tratamiento del PFS estimado fue soportado por un análisis planeado de los subgrupos del PFS por evaluación del investigador. Para todos los subgrupos analizados, un efecto del tratamiento positivo fue visto con everolimus + exemestane con un Hazard ratio vs. placebo + exemestane entre 0,25 y 0,62 (ver Tabla 2). Los análisis de subgrupos

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
A. Godarado



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 subgrupos de mayor pronóstico y demográficos.

Tabla 2 Análisis de PFS por investigador por subgrupo – Análisis completo

	N	Everolimus + exemestane	+ Placebo + exemestane	HR <sup>1</sup>	95% CI
	Mediana de PFS (meses)				
<b>Sensibilidad a terapia hormonal previa</b>					
No	114	6,83	2,83	0,55	0,35; 0,84
Si	610	8,05	3,94	0,43	0,35; 0,53
<b>Presencia de metástasis visceral</b>					
No	318	9,86	4,21	0,41	0,31; 0,55
Si	406	6,83	2,76	0,47	0,37; 0,60
<b>Edad</b>					
< 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
<b>Region</b>					
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
<b>Japón</b>					
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
<b>Quimioterapia previa</b>					
No	231	6,97	3,45	0,53	0,39; 0,73
Si	493	8,18	3,19	0,41	0,33; 0,52
<b>Lesiones óseas al ingreso</b>					
No	573	6,90	2,83	0,48	0,39; 0,58
Si	151	12,88	5,29	0,33	0,21; 0,53
<b>PS basal</b>					
0	435	8,25	4,11	0,48	0,38; 0,60
1-2	274	6,93	2,76	0,39	0,29; 0,52



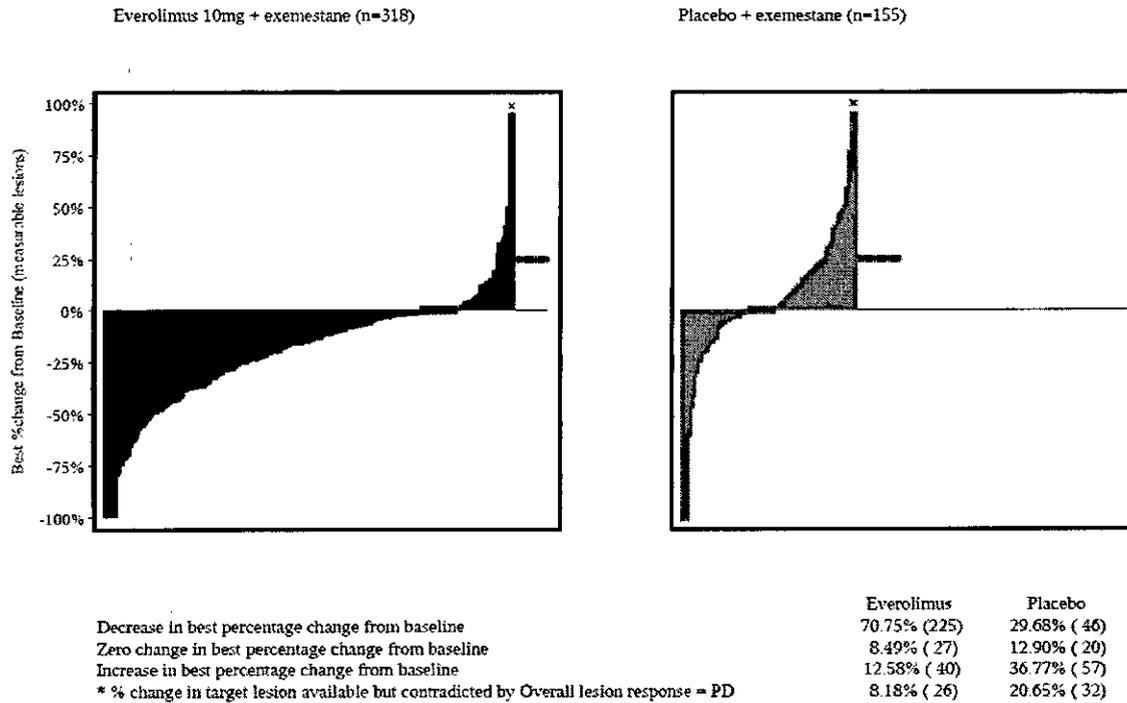
	N	Everolimus + exemestane	Placebo + exemestane	+ HR <sup>1</sup>	95% CI
	Mediana de PFS (meses)				
<b>Receptores Hormonales</b>					
Negativo	184	6,93	2,83	0,51	0,36; 0,73
Positivo	523	8,08	3,32	0,41	0,33; 0,51
<b>Raza</b>					
Asiáticos	143	8,48	4,14	0,62	0,41; 0,94
Caucásicos	547	7,36	2,96	0,42	0,34; 0,51
Otros	34	6,93	1,41	0,25	0,10; 0,66
<b>Uso previo de terapia hormonal diferente a NSAI (Inhibidor de aromatasa no esteroide)</b>					
No	326	7,00	4,11	0,52	0,40; 0,68
Si	398	8,11	2,76	0,39	0,31; 0,50
<b>Número de sitios de metástasis</b>					
1	219	11,50	4,37	0,40	0,28; 0,57
2	232	6,70	3,45	0,52	0,39; 0,71
≥ 3	271	6,93	2,56	0,41	0,30; 0,54
<b>Número de líneas previas</b>					
1	118	8,05	4,37	0,60	0,39; 0,92
2	217	6,93	2,96	0,45	0,32; 0,63
≥ 3	389	8,18	2,96	0,41	0,32; 0,52

<sup>1</sup> Tasa de riesgo obtenida usando modelo Cox no estratificado

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Autorizado

La reducción tumoral fue evidente a partir de la correspondiente cascada de Plot. resultados indican que el 70,8% de las pacientes en el brazo de everolimus + exemestane experimentaron una reducción tumoral vs. 29,7% para placebo + exemestane (ver Figura No. 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.



Las diferencias clínicamente o estadísticamente significativas no fueron observadas entre los dos brazos de tratamiento en términos de deterioro de ECOG PS ( $\geq 1$ ) y las medianas de los tiempos hasta el deterioro ( $\geq 5\%$ ) 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 de BOLERO-2 mostraron una mejoría en los marcadores séricos óseo durante las primeras 12 semanas de tratamiento, demostrando una mejoría a nivel óseo.

**Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático**

El estudio RADIANT-3 (CRAD001C2324), un ensayo de Fase III, aleatorizado, con doble ciego y multicéntrico, de comparación entre Afinitor® más el mejor cuidado de soporte (MCS) y el placebo más el mismo MCS en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (pNET), demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de Afinitor® 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 RADIANT-3 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 somastatina.

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 Afinitor® sin enmascaramiento.

Los criterios de valoración secundarios fueron la seguridad, la tasa de respuesta objetiva (ORR 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 Afinitor® 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 Afinitor®, y 16,1 semanas para los que recibieron placebo.

**Tabla 3 RADIANT-3–Resultados de sobrevida libre de progresión**

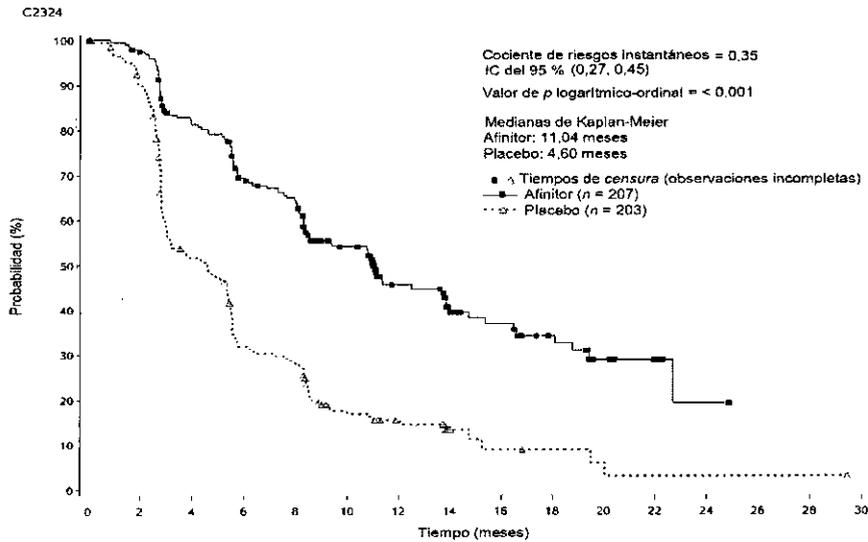
Análisis	N	Afinitor n=207	Placebo n=203	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p <sup>b</sup>
	410	Mediana de Sobrevida libre de progresión (meses) (IC del 95%)			
Examen radiológico efectuado por el investigador		11,04 (8,41–13,86)	4,60 (3,06–5,39)	0,35 (0,27–0,45)	<0,0001
Examen radiológico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

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

\* <sup>b</sup> Valor de p unilateral desde el test de log-rank estratificado

Novartis Argentina S.A.  
Firma: Sergio Imhtzian  
Cto. de Asuntos Regulatorios  
Codificador Técnico - M.I.C. 11521

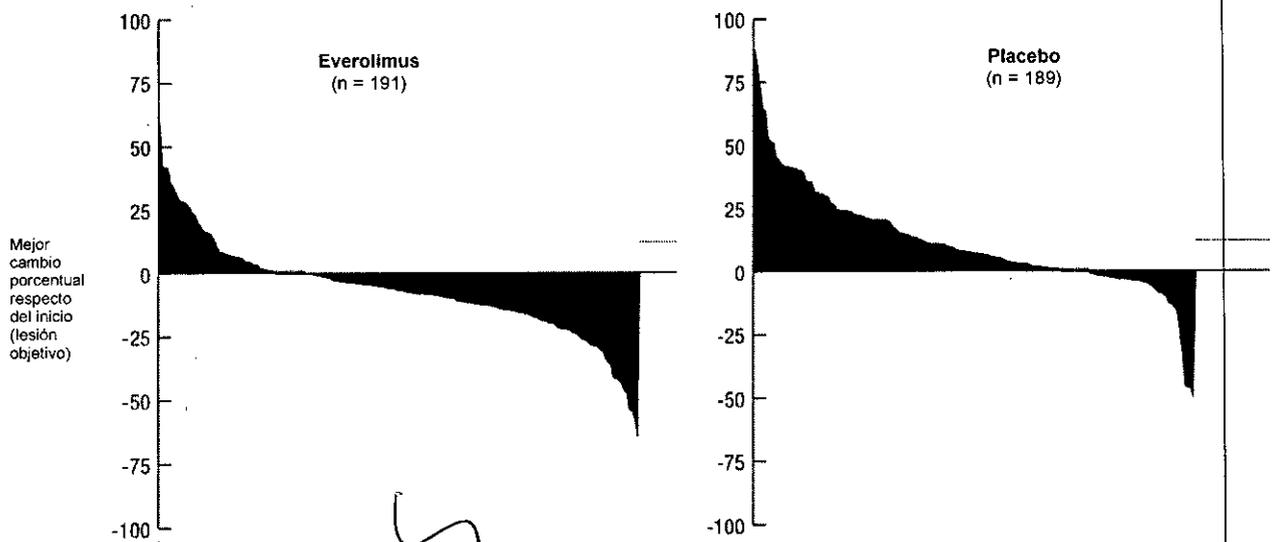
Figura 5 RADIANT-3-Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión



Las tasas de sobrevida libre de progresión a los 18 meses fueron del 34,2% en el grupo de Afinitor® 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 (ver Figura No. 6).

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



Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gr. de Asuntos Regulatorios  
 Calle ... 11521

ORIGINAL

5133  
 A.N.M.A.T.  
 FOLIO  
 125  
 MESA DE ENTRADA

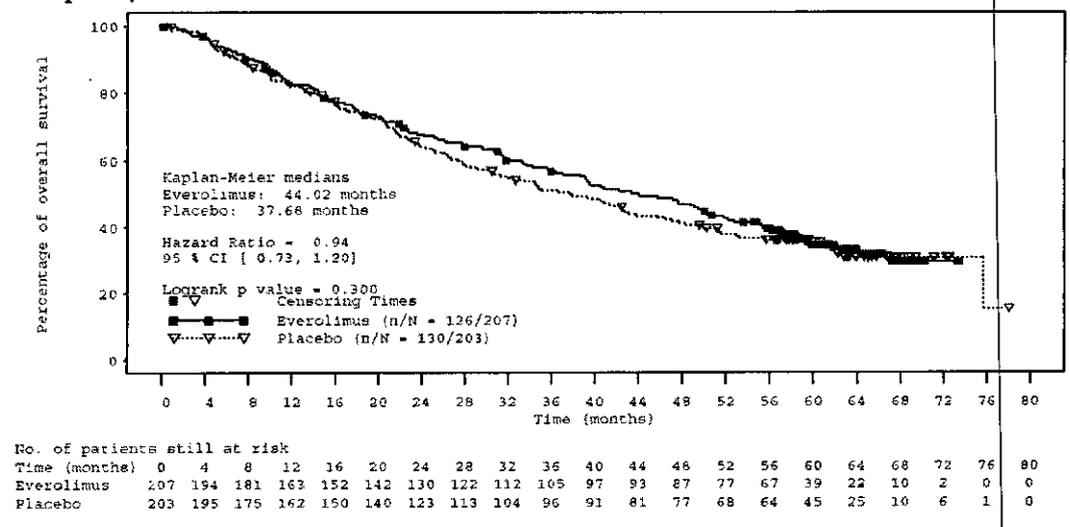
	Everolimus n (%)	Placebo n (%)
Disminución en el mejor cambio porcentual respecto al basal	123 (64,4 %)	39 (20,6 %)
Cambio nulo en el mejor cambio porcentual respecto al basal	11 (5,8 %)	10 (5,3 %)
Aumento en el mejor cambio porcentual respecto al basal	43 (22,5 %)	112 (59,3 %)
Cambio porcentual en la lesión objetivo 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 este 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 (OS) aún no están listos y no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en OS (HR = 0,99 (CI de 95 %, 0,68 a 1,43) en un análisis actualizado). El cruzamiento de > 72 % de los pacientes del grupo de placebo al de Afinitor® abierto después de la progresión de la enfermedad, probablemente generó confusión en la detección de cualquier diferencia en OS relacionada con el tratamiento.

Al momento del análisis final de la sobrevida global (OS), la duración media de OS fue de 44 meses para el grupo con everolimus y 37.7 meses para el grupo placebo [HR=0,94 (95% CI 0,73 a 1,20)]; p=0,30 (Figura 7). Después de la progresión de la enfermedad, ocurrió un cruzamiento en 172 paciente de 203 (84,7%) del grupo placebo aleatorio al de Afinitor® abierto y pudo haber generado una confusión en la detección de cualquier diferencia en OS relacionada con el tratamiento.

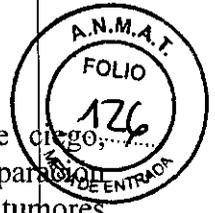
Figura 7 Gráfico Kaplan-Meier de sobrevida global (Análisis completo)



Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Cle. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado

ORIGINAL

5133



El estudio RADIANT-4 (estudio CRAD001T2302), un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de Fase III de Afinitor® más la 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 (PFS) evaluada con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólido (RECIST modificados, versión 1.0), con base en la evaluación radiológica independiente. El análisis complementario de PFS se basó en la revisión del investigador local.

Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia global (OS), la tasa general de respuesta (ORR), la tasa de control de la enfermedad (DCR = la proporción de pacientes con la mejor respuesta global de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable), la seguridad, el cambio en la calidad de vida (QoL) 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 el 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 Afinitor® 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 PFS después de que se observaron 178 eventos de PFS 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 PFS (HR 0,48, CI 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 PFS con base en la evaluación del investigador local fue complementario 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; CI del 95 %: 0,28, 0,54; valor p de la prueba de intervalo logarítmico estratificado unilateral <0,0001) (véase la Tabla 4 y la Figura 9).

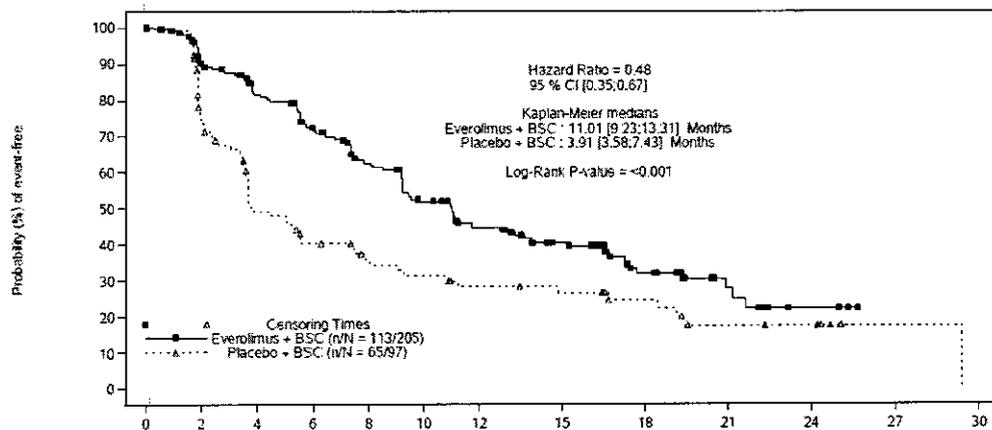
**Tabla 4 RADIANT-4: Resultados de sobrevida libre de progresión**

Análisis	N	Afinitor® N = 205	Placebo N = 97	Coefficiente de riesgos (CI del 95%)	Valor p <sup>a</sup>
	302	Mediana de sobrevida libre de progresión (meses) (CI 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

<sup>a</sup>Valor p unilateral de una prueba de intervalo logarítmico estratificado

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Inalitzian  
G. de Asesorías Regulatorias  
Calle Corrientes 11521  
Buenos Aires

**Figura 8** RADIANT-4: Curvas de sobrevida libre de progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica independiente)

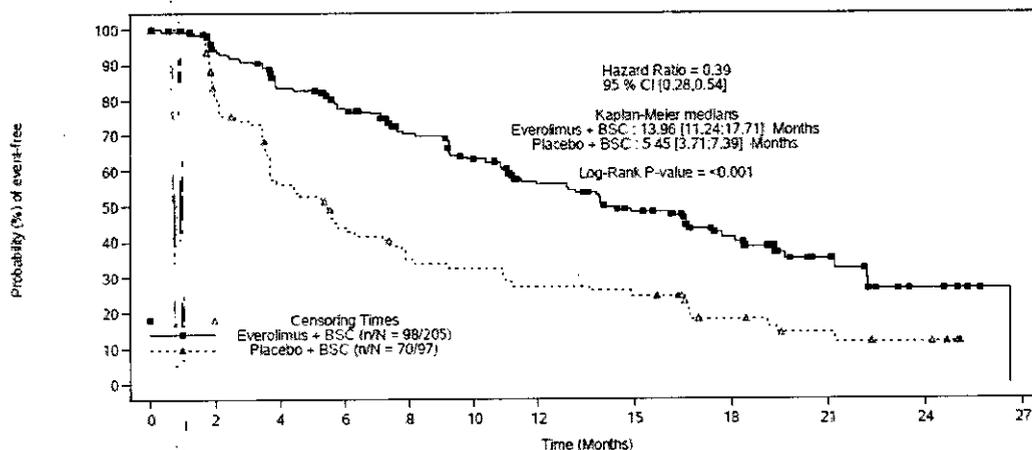


Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
No. of patients still at risk													
Everolimus + BSC	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo + BSC	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

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

Hazard Ratio = 0.48	Cociente de riesgos = 0,48
95% CI [1.35; 0.67]	CI del 95 % [0,35; 0,67]
Kaplan-Meier	Medianas de Kaplan-Meier
Everolimus + BSC: 11.01 [9,23; 13,31]	Everolimus + BSC: 11,01 [9,23; 13,31] meses
Placebo + BSC: 3.91 [3,58; 7,43]	Placebo + BSC: 3,91 [3,58; 7,43] meses
Logrank p = <0.001	Valor p por rango logarítmico = <0,001
Momentos de censura	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)
Tiempo (meses)	Tiempo (meses)
No. of patients still at risk	Números de pacientes aún en riesgo
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 + BCS	Everolimus+ BCS
Placebo+ BCS	Placebo+ BCS

**Figura 9** RADIANT-4: Curvas de sobrevida libre de progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica del investigador)



Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27
No. of patients still at risk												
Everolimus + BSC	205	171	148	132	108	93	75	59	32	15	5	0
Placebo + BSC	97	70	47	35	27	25	21	19	10	6	4	0

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

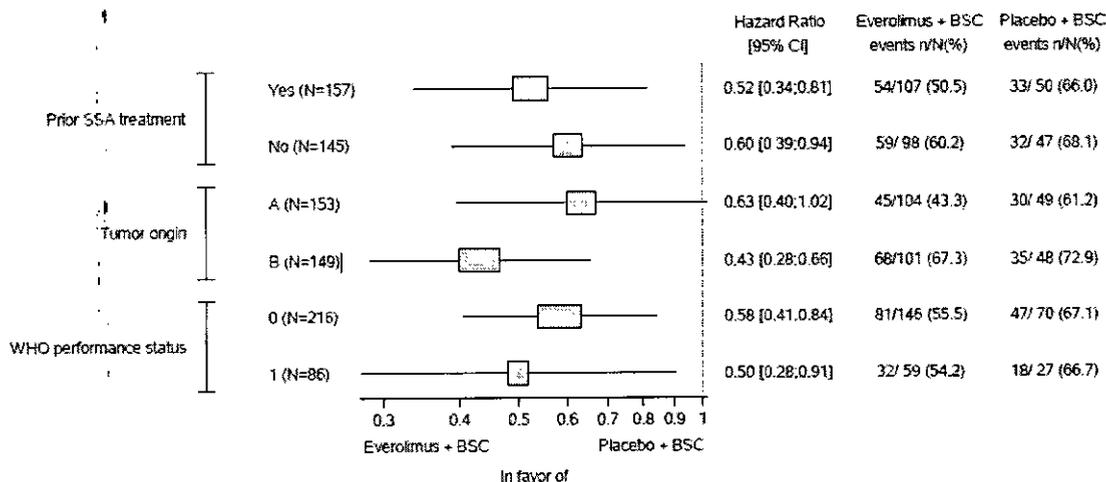
*[Handwritten Signature]*  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Asesor



Hazard Ratio = 0.39	Cociente de riesgos = 0,39
95% CI [0.28; 0.54]	CI del 95 % [0,28; 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	Números de pacientes aún en riesgo
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 + BCS	Everolimus+ BCS
Placebo+ BCS	Placebo+ BCS
Hazard ratio is obtained from stratified Cox model.	El cociente de riesgos se obtiene del modelo de Cox estratificado.

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

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



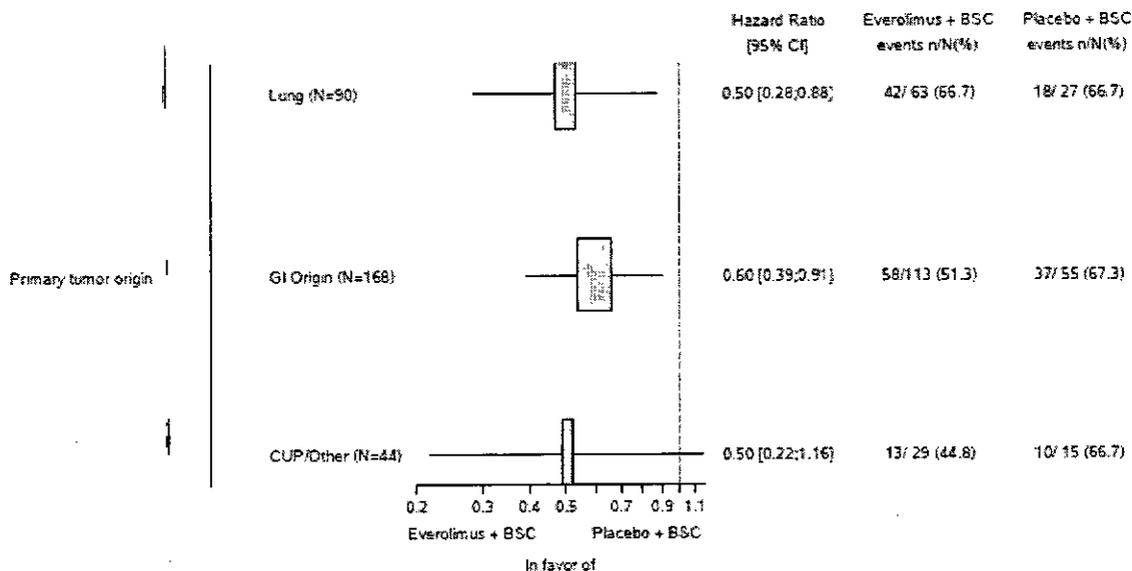
- Hazard ratio is obtained from unstratified Cox model
- The somatostatin analogs (SSA) pretreated stratum is defined as patients who had continuously received SSA for >=12 weeks any time prior to study inclusion.
- The tumor origin stratum is A for appendix, caecum, jejunum, ileum, duodenum and carcinoma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

*[Handwritten Signature]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtziari  
 G'ra. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Avda. ...



Hazard Ratio [95% CI]	Cociente de riesgos [CI del 95 %]
Everolimus + BCS events n/N (%)	Eventos con everolimus + BSC n/N (%)
Placebo + BCS 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 + BCS	Everolimus + BCS
Placebo+ BCS	Placebo+ BCS
In favor of	En 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 de origen del tumor es A para apéndice, ciego, yeyuno, ileo, 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 conforme a IRT.

**Figura 11 Gráfica de Forest del hazard ratio para PFS basado 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.

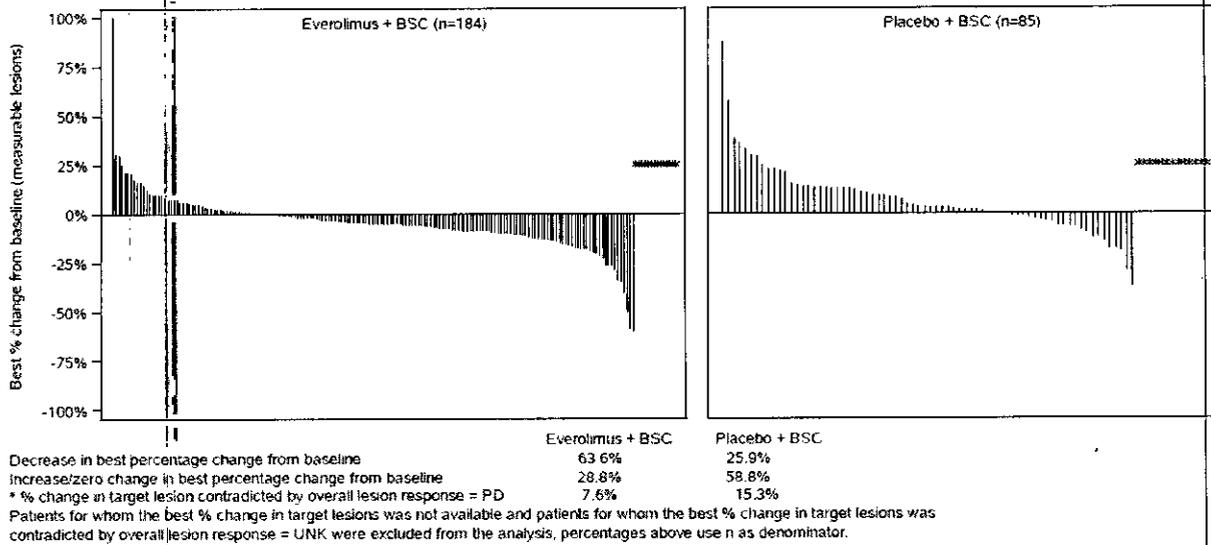
*[Handwritten Signature]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 G'ra. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



Hazard Ratio [95% CI]	Cociente de riesgos [CI del 95 %]
Everolimus + BCS events n/N (%)	Eventos con everolimus + BSC n/N (%)
Placebo + BCS 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 + BCS	Everolimus + BCS
Placebo+ BCS	Placebo+ BCS
In favor of	En 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, ileo, duodeno y yeyuno se agrupan como origen GI.

La tasa de respuesta global según la evaluación independiente fue de 2 % en el grupo del everolimus en comparación con 1 % en el grupo del placebo. La tasa de control de la enfermedad (CR o PR o SD) para el 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 del everolimus presentaron reducción del tumor en comparación con 25,9 % en el caso del placebo (ver la Figura 12).

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



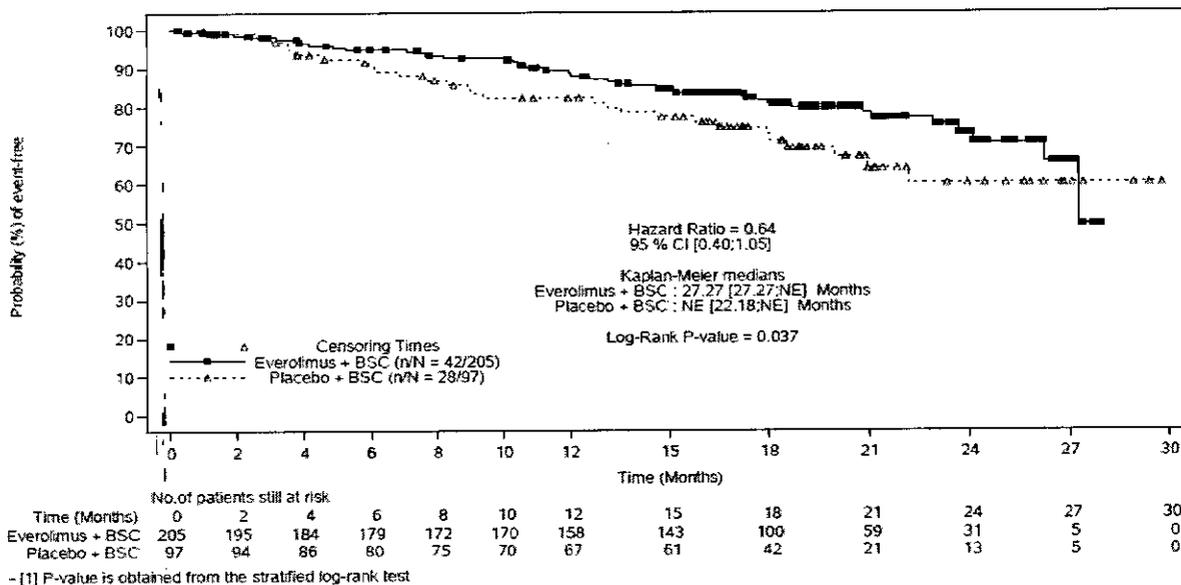
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apodado



Everolimus + BCS (n=184)	Everolimus + BCS (n = 184)
Placebo+ BCS (n=85)	Placebo+ BCS (n = 85)
Best % change from baseline (measurable lesions)	Mejor cambio % con respecto al inicio (lesiones medibles)
Everolimus + BCS	Everolimus + BCS
Placebo + BCS	Placebo + BCS
Decrease in best percentage change from baseline	Disminución 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 lesión contradicted by overall lesión response = PD	% de cambio en la lesión objetivo 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 lesiones was contradicted by overall lesión response = UNK were excluded from the analysis, percentages above use N as denominator	Los pacientes en quienes el mejor cambio porcentual en las lesiones objetivo no estaba disponible y pacientes en quienes el mejor cambio porcentual en lesiones objetivo 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 sobrevida global global (SG) aún no se realizó. En el primer análisis intermedio, se observaron 42 (20,5 %) muertes en el brazo de Afinitor® 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 la Figura 13).

**Figura 13** RADIANT-4 - Gráfico Kaplan - Meier de la sobrevida global (conjunto de análisis completo)



*[Handwritten Signature]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 C/ J. de Asunción República  
 Geol. Técnico - M.N. 11521



Hazard Ratio = 0.64	Cociente de riesgos = 0,64
95% CI [0.40; 0.05]	CI 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 logaritmico = 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 (months)	Tiempo (meses)
No. of patients still at risk	Números de pacientes aún en riesgo
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 logaritmico estratificado
Everolimus + BCS	Everolimus+ BCS
Placebo+ BCS	Placebo+ BCS

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 ( $\geq 1$  punto) y el tiempo hasta deterioro de la puntuación total de FACT-G ( $\geq 7$  puntos).

En el estudio RADIANT-2 (estudio CRAD001C2325), un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de Fase III de Afinitor<sup>®</sup> más octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) 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 Afinitor<sup>®</sup> sobre el placebo con una prolongación de 5,1 meses en la mediana de PFS (16,43 meses en comparación con 11,33 meses; HR de 0,77; CI de 95 %: 0,59 a 1,00; p unilateral = 0,026), lo que causó una reducción del riesgo de 23 % en la PFS 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 RADIANT-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 Afinitor<sup>®</sup> 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 PFS 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 Afinitor<sup>®</sup> 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 Afinitor<sup>®</sup> (n = 216) o el placebo (n = 213), además de la octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR<sup>®</sup>, 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 Afinitor<sup>®</sup> 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.

ORIGINAL

518  
A.N.M.A.T.  
FOLIO  
333  
CASA DE ENTRADA

Tabla 5 RADIANT-2: Resultados de sobrevida libre de progresión

Análisis	N	Afinitor <sup>a</sup> N = 216	Placebo <sup>a</sup> N = 213	Cociente de riesgos [CI de 95 %]	Valor p
	429	Mediana de sobrevida libre de progresión (meses) (CI de 95 %)			
Revisión radiológica independiente <sup>b</sup>		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

<sup>a</sup> Más octreotida de liberación prolongada (Sandostatina LAR<sup>®</sup>)

<sup>b</sup> Incluye la adjudicación de evaluaciones discrepantes entre la revisión radiológica del investigador y la revisión radiológica central

<sup>c</sup> Valor p unilateral obtenido de una prueba de intervalo logarítmico estratificada

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 del 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 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 (CI de 95 %) del análisis con IPCW fue de 0,60 (0,44 a 0,84) a favor de Afinitor<sup>®</sup>.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imatzian  
Cto. de Asuntos Regulatorios  
Codre - C. Sábila - M. B. 11521  
Buenos Aires

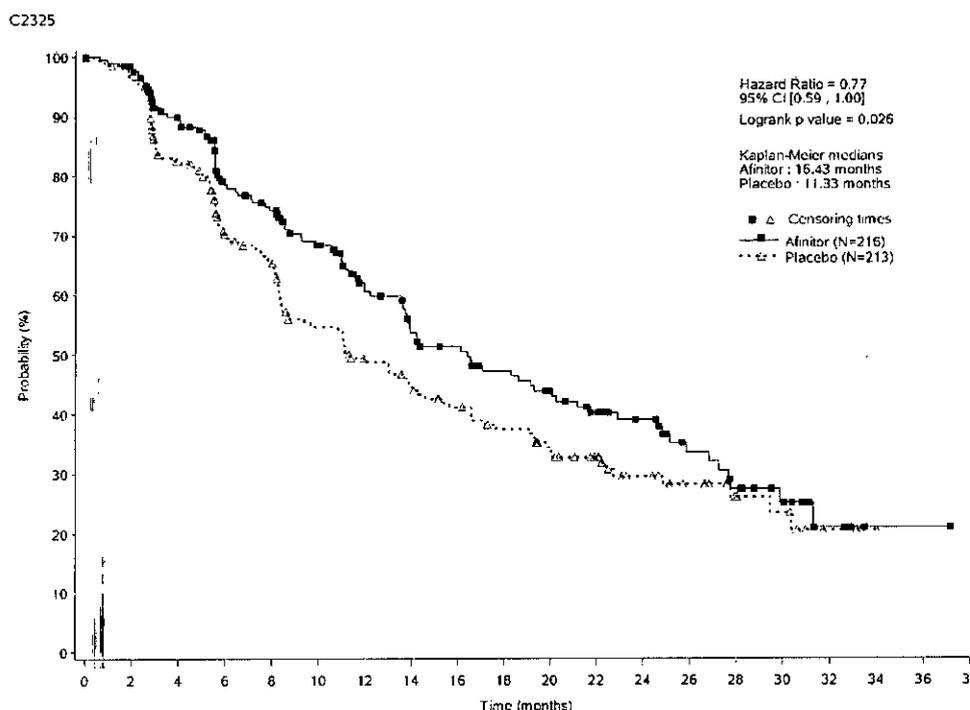
ORIGINAL

513



Figura 14

**RADIANT-2: Curvas de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica independiente)**



Probaility (%)	Probabilidad (%)
Hazard Ration=0.77	Cociente de riesgos = 0,77
95% CI [0.59, 1.00]	CI de 95 % [0,59, 1,00]
Logrank p value = 0.026	Valor p del intervalo logaritmico = 0,026
Kaplan-Meier medians	Medianas de Kaplan-Meier
Afinitor: 16.43	Afinitor: 16,43
Placebo: 11.33	Placebo: 11,33
Censoring times	Momentos de censura
Afinitor (N=216)	Afinitor (N =216)
Placebo (N=213)	Placebo (N = 213)
Time (months)	Tiempo (meses)

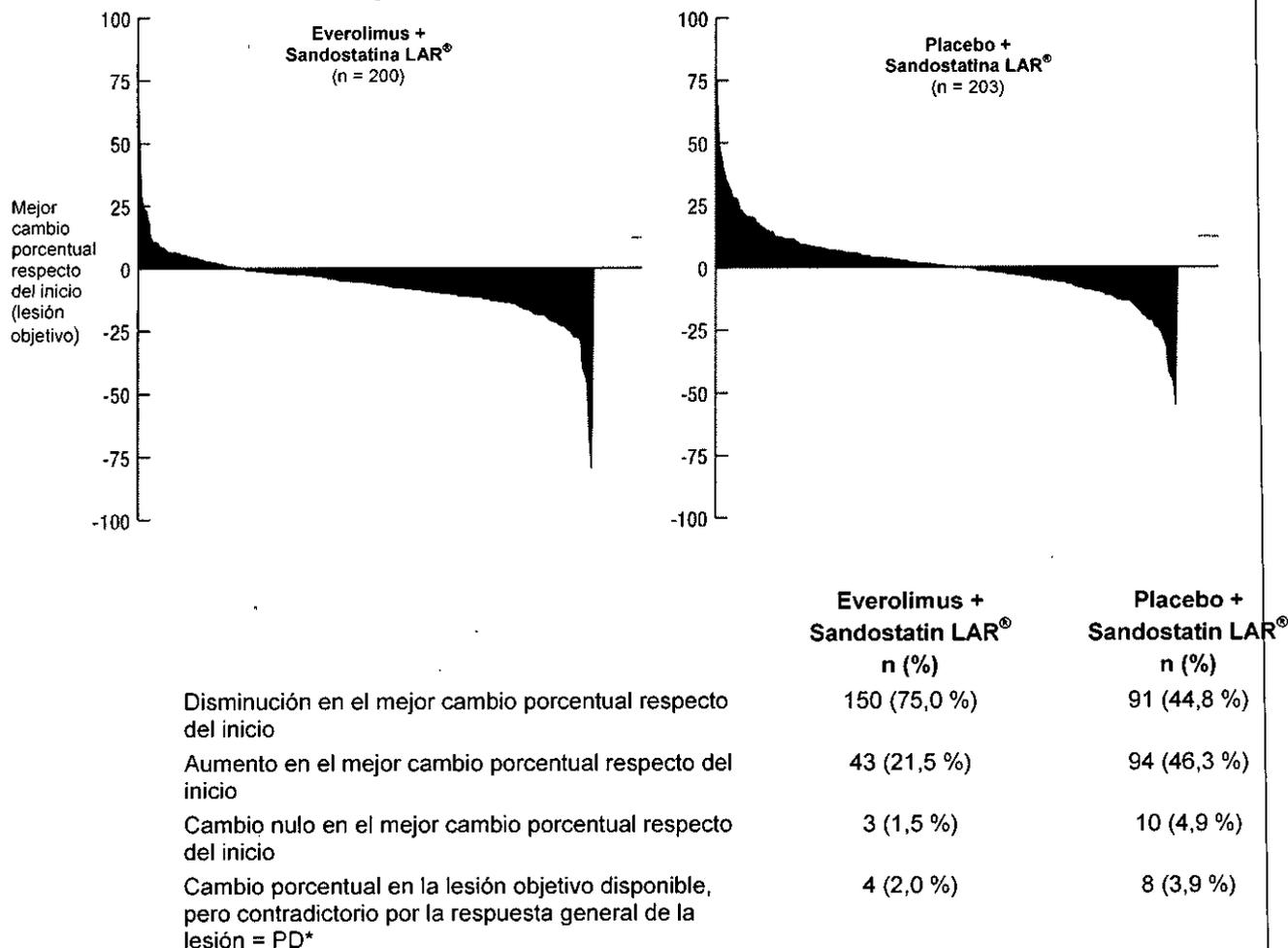
Las tasas de PFS a 18 meses fueron de 47,2 % para la terapia de everolimus más octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR<sup>®</sup>), en comparación con 37,4 % para el placebo más octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR<sup>®</sup>).

La tasa de respuesta objetiva conforme a la evaluación radiológica independiente fue de 2,3 % en el brazo de everolimus + octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) en comparación con 1,9 % en el brazo de placebo + octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR<sup>®</sup>). 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 (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) tuvieron reducción tumoral en comparación con 44,8 % del brazo de placebo + octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) (Figura 15).

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Reg: Ictóricos  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apod: Jo



**Figura 15** Reducción tumoral: mejor cambio porcentual respecto del inicio en la suma de los diámetros mayores, según la evaluación radiológica independiente



\*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 evaluables restantes.

El análisis final de la sobrevida global (OS) no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la OS (HR de 1,16; [CI 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 Afinitor® 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 OS relacionada con el tratamiento. Tras ajustar conforme a los factores de pronóstico importantes, el cociente de riesgos de la OS se inclinó hacia la unidad (HR de 1,06; CI de 95 %: 0,82, 1,36).

**Carcinoma de células renales en estadio avanzado**

El estudio RECORD-1 (CRAD001C2240) fue un estudio de Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego y comparativo de Afinitor® (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

Novartis Argentina S.A.  
Famín Sergio Imirtzian  
Glo. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Agodriguez



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  $\alpha$ . Se clasificó a los pacientes en estratos o grupos según el riesgo pronóstico del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (grupos de riesgo elevado, moderado o reducido) y el tratamiento antineoplásico anterior (1 ó 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 Afinitor® (10 mg/día) sin ser tratamiento ciego. El Comité Independiente de Vigilancia de Datos (CIVD) recomendó la finalización de este 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 Afinitor® ( $n=277$ ) 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 Afinitor® y 60 días para los que recibieron placebo

Los resultados del análisis interino preplanificado indicaron que Afinitor® 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 No. 16).

Tabla 6 Resultados de sobrevida sin progresión Record -1-

Población	N	Afinitor® N=277	Placebo N=139	Hazard ratio (IC del 95 % )	Valor de $p^a$
Mediana de sobrevida sin progresión (meses) (IC del 95% )					
<b>Análisis principal</b>					
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 <sup>a</sup>
<b>Análisis complementarios o de sensibilidad</b>					
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 <sup>b</sup>
<b>Puntuación pronóstica del MSKCC</b>					
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>

Tratamiento previo con VEGFR-TKI

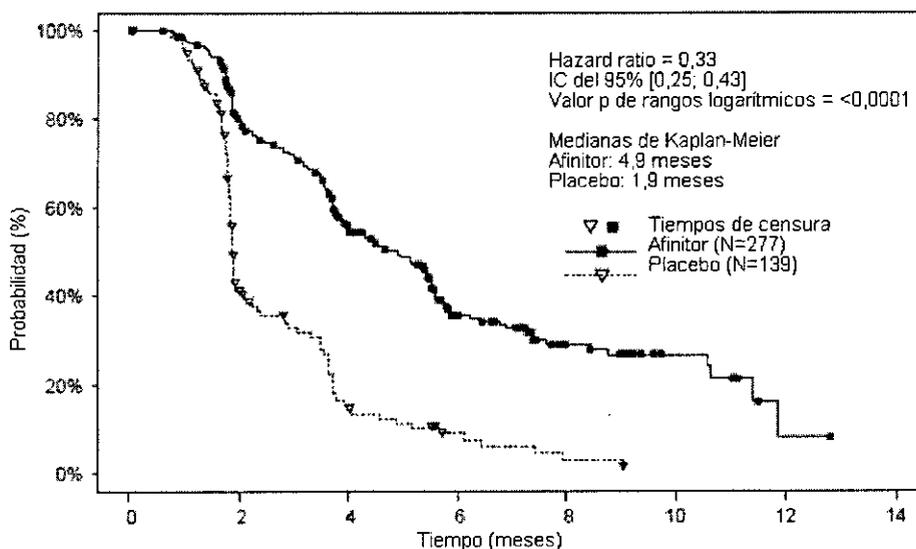


Población	N	Afinitor® N=277	Placebo N=139	Hazard ratio (IC del 95 %)	Valor de p <sup>a</sup>
Sunitinib	184	3,9 (3,6 a 5,6)	1,8 (1,8 a 1,9)	0,34 (0,23 a 0,51)	<0,001 <sup>b</sup>
Sorafenib	124	5,9 (4,9 a 11,4)	2,8 (1,9 a 3,6)	0,25 (0,16 a 0,42)	<0,001 <sup>b</sup>
Sunitinib + sorafenib	108	4,0 (3,6 a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

<sup>a</sup> Log-rank test estratificada por puntaje pronóstico

<sup>b</sup> Log-rank test no estratificado unilateral

Figura 16 Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión Record 1



La sobrevida libre de progresión a 6 meses fue del 36% con Afinitor® comparada con 9% en la rama placebo.

Se observaron respuestas tumorales, objetivas y confirmadas en 5 pacientes (2%) del grupo de Afinitor® 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 Afinitor®).

Los resultados finales con relación al tratamiento en la sobrevida global, dieron una tendencia a favor de Afinitor®; la diferencia entre los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (HR 0,90; 95% CI: 0,71 a 1,14;  $p=0,183$ ). El cambio por Afinitor® 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 Afinitor® (HR 0,75; 95%; CI: 0,53 a 1,06;  $p=0,053$ ).

#### Complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal

El estudio EXIST-2 (estudio CRAD001M2302) fue un ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento, multicéntrico y comparativo entre Afinitor® 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

ORIGINAL



aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 para recibir Afinitor® en comprimidos o correspondiente placebo. Para participar en el estudio se exigió la presencia de al menos un angiomiolipoma  $\geq 3$  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 Afinitor® 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  $\geq 4$  cm (el 28,8% presentaba angiomiolipomas  $\geq 8$  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  $\geq 1$  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 Afinitor® y de 45,0 semanas (entre 9 y 115 semanas) en los que recibieron el placebo.

Los resultados indicaron que Afinitor® 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 del 41,8% (IC del 95%: 30,8; 53,4) en el grupo de Afinitor® y del 0% (IC del 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% (CI 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.

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Científico Industrial  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1101  
Código Postal 1101-0000



Tabla 7 EXIST-2 - Respuesta del angiomiolipoma

	Análisis primario <sup>3</sup>		Análisis Final <sup>4</sup>	
	Afinitor N=79	Placebo N=39	p	Afinitor N=112
Tasa de respuesta del angiomiolipoma <sup>1,2</sup> - %	41,8	0	<0,0001	58,0
IC del 95%	(30,8; 53,4)	(0,0; 9,0)		(48,3; 67,3)
<b>Mejor respuesta general del angiomiolipoma - %</b>				
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

<sup>1</sup> Según la evaluación independiente centralizada de los datos radiológicos.

<sup>2</sup> 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  $\geq 2$  relacionadas con el angiomiolipoma.

<sup>3</sup> Análisis primario para el período a doble ciego.

<sup>4</sup> 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.

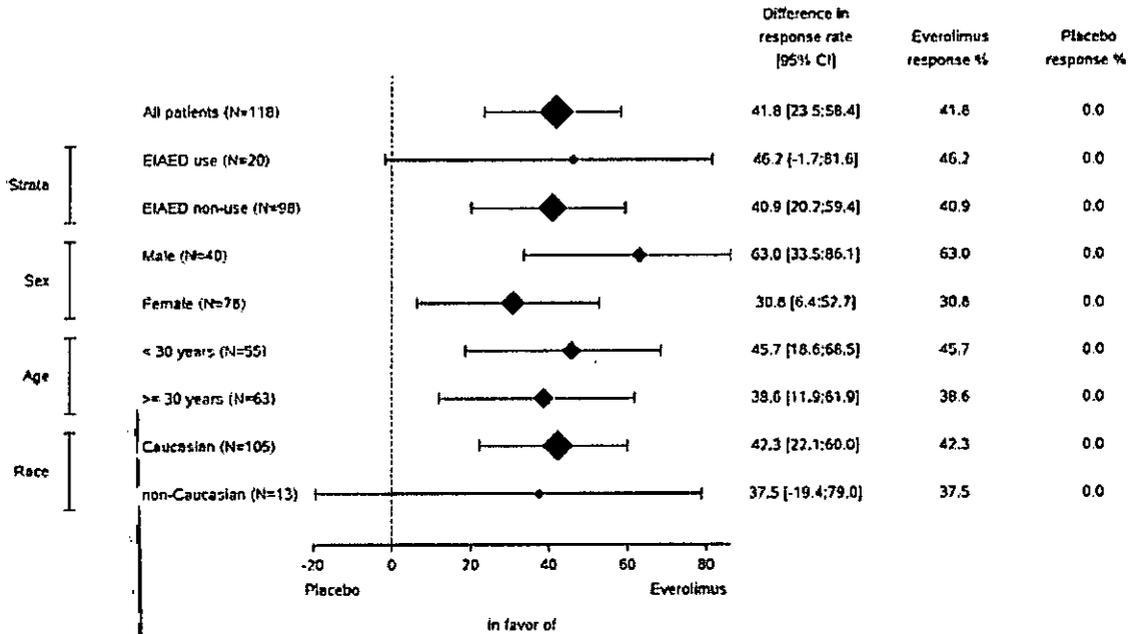
Se observaron efectos terapéuticos concordantes en todos los subgrupos evaluados (uso de AEIE frente a no uso de AEIE, sexo biológico, edad y raza) en el análisis de eficiencia primaria (ver Tabla 8 y Figura No. 17).

Tabla 8 EXIST-2 - Respuesta del angiomiolipoma por subgrupos en el análisis primario

Subgrupo	Afinitor		Placebo		Diferencia de porcentajes de respuesta (IC del 95%)
	N	Pacientes que responden %	N	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	63,0	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)
$\geq 30$ años	44	38,6	19	0	38,6 (11,9; 61,9)

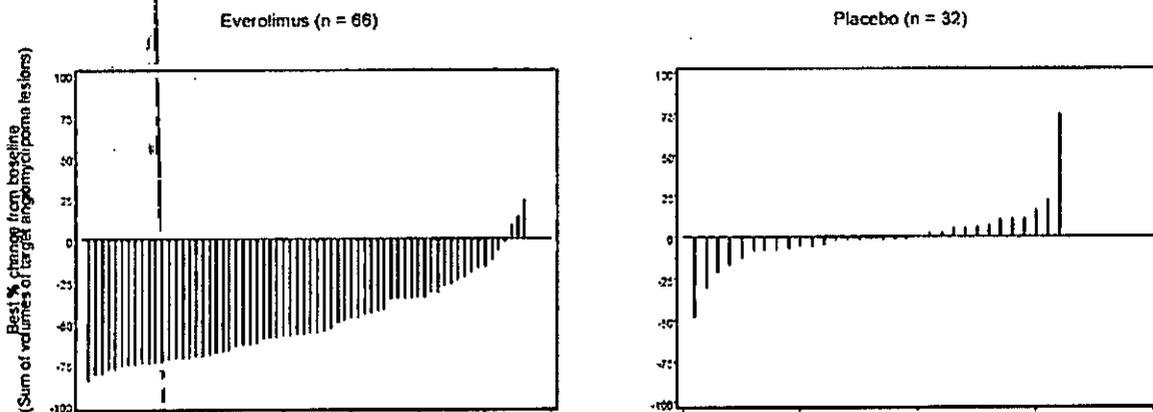
Raza					
Blanca	71	42,3	34	0	42,3 (22,1; 60,0)
Otra	8	37,5	5	0	37,5 (-19,4; 79,0)

Figura 17 EXIST 2 Forest Plot de respuesta de angiomiolipoma por subgrupo en el análisis primario.



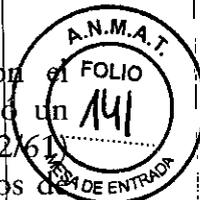
Los gráficos de cascada ilustran la reducción del volumen del angiomiolipoma en el análisis primario (ver Figura No. 18); el 95,5% de los pacientes del grupo de Afinitor® y el 59,4% de los del grupo del placebo mostraron reducción del tamaño tumoral.

Figura 18 EXIST 2 Reducción de Angiomiolipoma: mejor cambio de porcentaje desde la línea basal en el análisis primario<sup>1,2</sup>



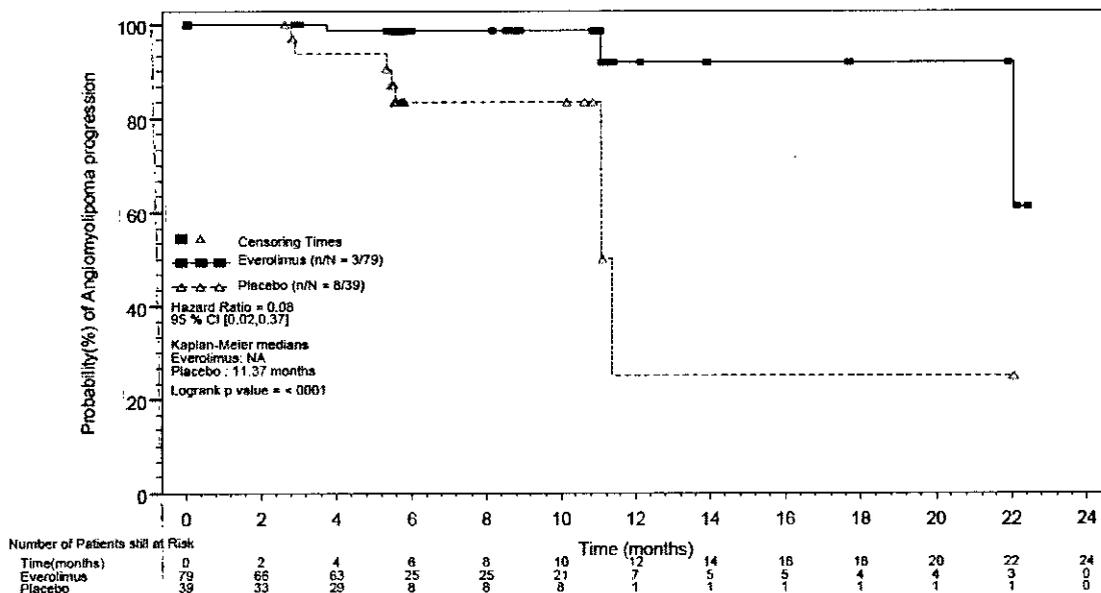
<sup>1</sup> Por revisión de radiología central independiente

<sup>2</sup> 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 plazo con Afinitor®. 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 85,2% (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. Afinitor® 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; 0,37;  $p < 0,0001$ ) en el análisis primario (ver Figura No.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 Afinitor®. Se observó progresión en el 3,8% (3/79) de los pacientes del grupo de Afinitor® 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 Afinitor® y del 83,4% en el del placebo. En el análisis final, no se alcanzó la mediana de 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 No. 20).

Figura 19 EXIST 2 Kaplan-Meier plot del tiempo de progresión del angiomiolipoma en el análisis primario<sup>1,2</sup>

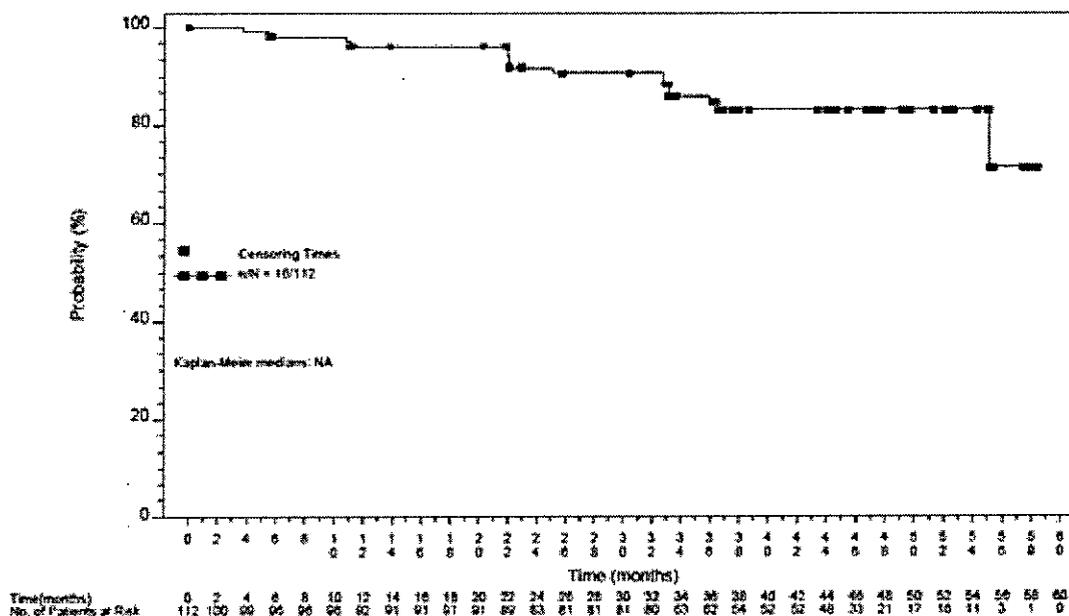


[1] p-value is obtained from the one-sided stratified log-rank test.  
 [2] Hazard ratio <1 implies reduced risk of angiomyolipoma progression in the Everolimus group.

*[Handwritten Signature]*  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Inuitzian  
 Cto. de Asunción Rosal, Corchs  
 Codrecom - Sanico - M.N. 11521  
 Buenos Aires



Figura 20 .EXIST 2 Kaplan-Meier plot del tiempo de progresión de AML en el análisis final<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Por revisión de radiología central independiente

<sup>2</sup> 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 al inicio, o hemorragias de grado  $\geq 2$  relacionadas con el angiomiolipoma.

En el análisis primario Afinitor® 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 Afinitor® 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.

*[Handwritten signature]*  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Cto. de Asuntos Regulatorios  
 Coordinador Técnico - M.N. 11521  
 Buenos Aires

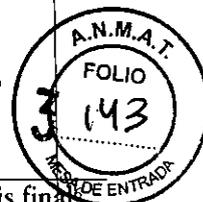


Tabla 9 EXIST-2 - Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas

	Análisis primario <sup>5</sup>			Análisis final
	Afinitor N=77	Placebo N=37	P <sup>1</sup>	Afinitor N=107
Tasa de respuesta de las lesiones cutáneas <sup>1,2,3,4</sup> - %	26,0	0	0,0002	68,2
IC del 95%	(16,6; 37,2)	(0,0; 9,5)		(58,5; 76,9)
<b>Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas - %</b>				
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

<sup>1</sup> Respuesta clínica completa o parcial.

<sup>2</sup> Según la evaluación de los investigadores.

<sup>3</sup> La respuesta de las lesiones cutáneas se determinó en los 114 pacientes con  $\geq 1$  lesiones cutáneas al inicio.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Análisis primario para el periodo a doble ciego.

<sup>6</sup> 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 de Fase III en pacientes con TSC asociado a un ASCG

El estudio EXIST-1 (CRAD001M2301) fue un ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento, multicéntrico y comparativo entre Afinitor® 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 Afinitor® 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  $\geq 1$  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.

ORIGINAL

513



Se aleatorizaron 117 pacientes en total: 78 pasaron a formar parte del grupo que recibió 10 mg de Afinitor® al día y 39 fueron asignados al grupo del placebo. Ambos grupos terapéuticos estaban equilibrados con respecto a las características demográficas, clínicas y nosológicas iniciales y a los antecedentes de tratamientos contra el ASCG. La edad mediana era de 9,5 años (intervalo de edades: entre 0,8 y 26,6; el 69,2% tenían entre 3 y <18 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio; el 17,1% tenían menos de 3 años 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  $\geq 2$  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  $\geq 1$  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 Afinitor® y de 46,6 semanas (entre 14 y 88 semanas) en los que recibieron el placebo.

Los resultados mostraron que Afinitor® 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 Afinitor® y del 0% (IC del 95%: 0,0; 9,0) en el del placebo (ver Tabla 10). Además, los 8 pacientes del grupo del Afinitor® 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.

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imhitzian  
Cto. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - A.M.B. 11521  
Buenos Aires

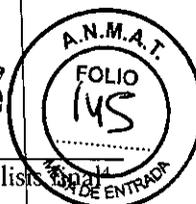


Tabla 10 EXIST-1 – Respuesta del ASCG

	Análisis primario <sup>3</sup>			Análisis
	Afinitor N=78	Placebo N=39	P	Afinitor N=111
Análisis principal				
Tasa de respuesta del ASCG <sup>1,2</sup> - (%)	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

<sup>1</sup> Según la evaluación independiente y centralizada de los datos radiológicos.

<sup>2</sup> 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  $\geq 1$  cm de diámetro mayor, más ausencia de hidrocefalia de nueva aparición o empeoramiento de la existente.

<sup>3</sup> Análisis primario para el período a doble ciego

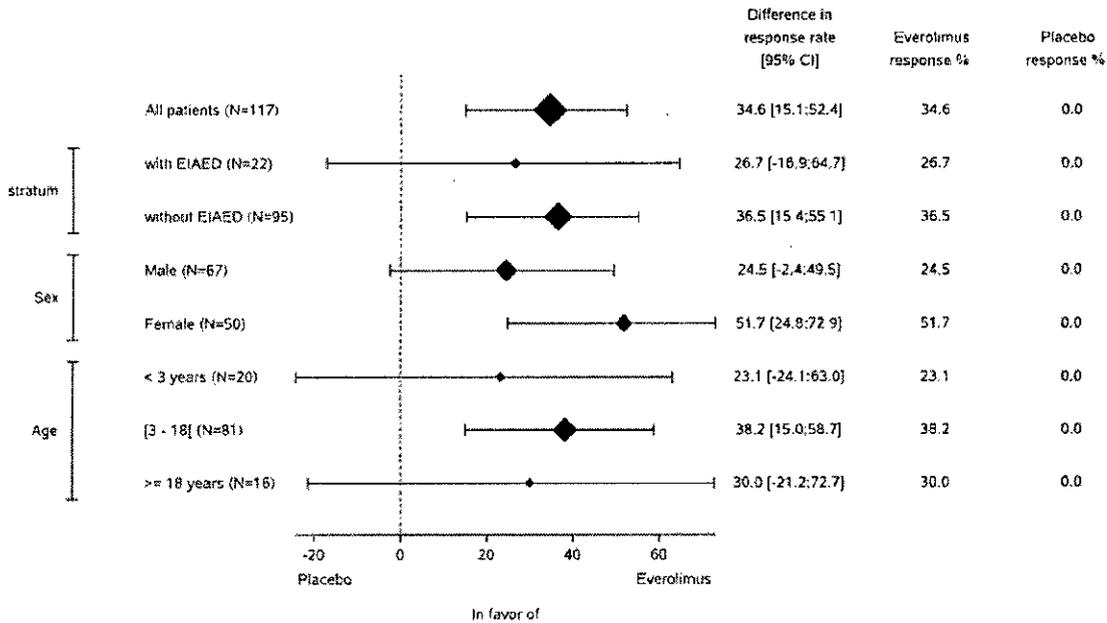
<sup>4</sup> El análisis final incluye a pacientes que se cruzaron desde el grupo de placebo; mediana de duración de la exposición a Everolimus de 204,9 semanas

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 No. 21).

Tabla 11 EXIST-1 - Respuesta del ASCG por subgrupos en el análisis primario.

Subgrupo	Afinitor		Placebo		Diferencia de porcentajes de respuesta (IC del 95%)
	N	Pacientes que responden %	N	Pacientes que responden %	
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)
$\geq 18$ años	10	30,0	6	0	30,0 (-21,2; 72,7)

Figura 21 EXIST-1 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 Afinitor®: el 29,7% de los pacientes (22 de 74) presentaban reducciones de volumen del 50% o más, y 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.

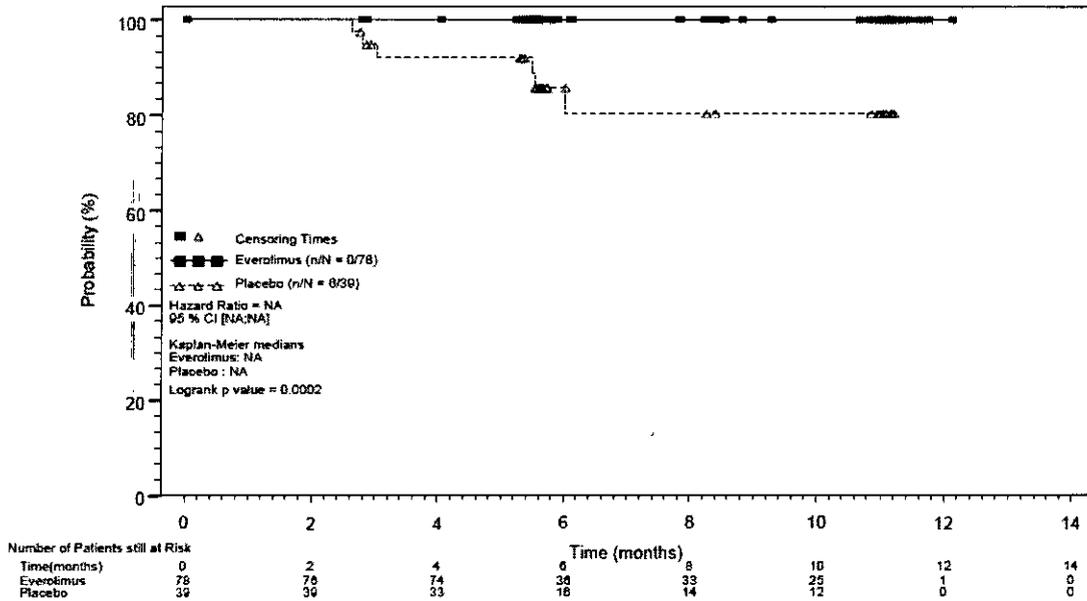
En los pacientes del estudio tratados con everolimus (N=111), que incluyen los procedentes del grupo del placebo, la respuesta tumoral (que comenzó a aparecer ya a las 12 semanas del tratamiento con everolimus) se mantuvo en evaluaciones posteriores. La proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de al menos un 50% en el volumen del 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 No. 22). Las tasas estimadas de supervivencia sin progresión a los 6 meses fueron del 100% en el grupo de Afinitor® 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 No. 23).

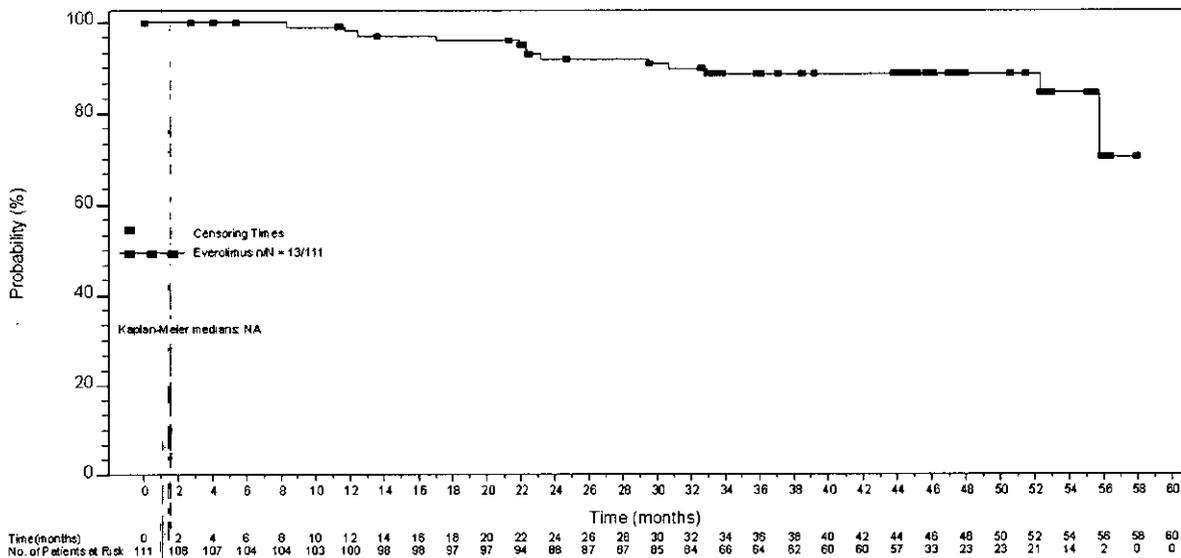
Figura 22 EXIST-1 Kaplan-Meier plot del tiempo de progresión de ASCG en el análisis primario<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Revisión radiológica independiente central

<sup>2</sup> 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** EXIST-1 Kaplan-Meier plot al momento de progresión ASCG en el análisis final<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Revisión radiológica independiente central

<sup>2</sup> 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 Afinitor® fueron observado como reducciones en la severidad de las lesiones de la piel de angiomiolipoma renales.

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imizian  
 G'ra. de Asuntos Regulatorios  
 Gedirección Técnico - M.N. 11521  
 2 de Mayo 10



En el análisis primario, Afinitor® 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 Afinitor® 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 incremento a 58,1% (95% IC: 48,1; 67,7).

Tabla 12 EXIST-1 - Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas

	Análisis Primario <sup>5</sup>			Análisis final <sup>6</sup>
	Afinitor N=72	Placebo N=38	$p$	Afinitor N= 105
Tasa de respuesta de las lesiones cutáneas <sup>1,2,3,4</sup> - %	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 general de las lesiones cutáneas - %				
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

<sup>1</sup> Respuesta clínica completa o respuesta parcial.

<sup>2</sup> Según el investigador.

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

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Análisis primario de periodo doble ciego

<sup>6</sup> 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 del 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 CET 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 de Fase II en pacientes con TSC asociado a un ASCG

Se llevó a cabo el estudio CRAD001C2485, un estudio de Fase II prospectivo y sin enmascaramiento para evaluar la seguridad y la eficacia de Afinitor® 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, determinada 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 Afinitor® 28 pacientes, cuya mediana de edad de 11 años (intervalo: 3-34 años) y de los que el 61% eran varones y el 86% eran de raza blanca. Trece pacientes (46%) presentaban un 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).

Afinitor® 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 cm<sup>3</sup>; IC 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 C2485 – Respuesta de lesión primaria de ASCG a la terapia con Afinitor®

ASCG volumen (cm <sup>3</sup> )	Revisión central independiente								
	Base N=28	Meses 3 N=26	Meses 6 N=27	Meses 12 N=26	Meses 24 N=24	Meses 36 N=23	Meses 48 N=24	Meses 60 N=23	Meses 72 N=8
<b>Volumen de tumor primario</b>									
media (desviación estandard)	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
<b>Reducción desde la base</b>									
media (desviación estandard)		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
<b>Porcentaje de reducción desde la base, n (%)</b>									
≥ 50%		10 (38,5)	9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	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 cambio		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 cm<sup>3</sup> en el mes 60 (intervalo: -0,74 a 9,84 cm<sup>3</sup>; n=23).

### Datos de toxicidad preclínica

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 lipofuscina 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 AUC<sub>0-24h</sub> en los pacientes que recibieron la dosis de 10 mg al día) produjo aumentos 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, 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 clastógena ni mutágena 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.

### POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Los comprimidos de Afinitor® pueden usarse en todas las indicaciones aprobadas.

Afinitor® puede ser utilizado para pacientes con TSG que tienen ASCG en conjunto con monitoreo del medicamento.

#### Posología

El tratamiento con Afinitor® debe ser iniciado 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.

#### Población destinataria en general

Posología en cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, en el carcinoma de células renales avanzado, y en casos de complejo de esclerosis tuberosa con angiomiolipoma renal:

La dosis recomendada de Afinitor® comprimidos es de 10 mg una vez al día.

#### Posología en ET con ASCG

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

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

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

El monitoreo de las concentraciones sanguíneas terapéuticas de everolimus es necesario para los pacientes con ET asociado a ASCG. Unas dos semanas después de iniciar el



tratamiento se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en sangre. debe ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml.

Evaluar el volumen del ASCG unos tres meses después de iniciar el tratamiento con Afinitor® y ajustar ulteriormente la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad (Ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

Una vez que una dosis estable se alcanza, monitorear las concentraciones mínimas cada 3 a 6 meses en pacientes con cambio de área de superficie corporal, o cada 6 a 12 meses en pacientes con área de superficie corporal estable durante la duración del tratamiento.

### Modificaciones de la dosis

#### Reacciones adversas:

El tratamiento de las reacciones adversas graves o intolerables puede exigir la interrupción momentánea de la dosis (con o sin reducción de la dosis) o la discontinuación del tratamiento con Afinitor®. Si fuera necesario reducir la dosis, la dosis sugerida es aproximadamente 50 % más baja que la dosis administrada previamente (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES"). En 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 Afinitor® en el manejo de las ADR. 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 Afinitor® y recomendaciones de manejo de reacciones adversas al fármaco

Reacción adversa al fármaco	Intensidad <sup>1</sup>	Ajuste de la dosis de Afinitor® <sup>2</sup> y recomendaciones de manejo
Neumonitis no infecciosa	Grado 1	No se requiere ajuste de la dosis.
	Solo hallazgos radiográficos asintomáticos	Inicie el control adecuado.
	Grado 2 Sintomático, no interfiere con AVD <sup>3</sup>	Considere la interrupción de la terapia, descarte la posibilidad de una infección y considere el tratamiento con corticosteroides hasta que los síntomas mejoren a < grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor® en una dosis más baja. Interrumpa el tratamiento si no hay recuperación en 4 semanas.
Grado 3 Sintomático,		Interrumpa la terapia con Afinitor®, descarte la posibilidad de una infección y considere el



Reacción adversa al fármaco	Intensidad <sup>1</sup>	Ajuste de la dosis de Afinitor <sup>®2</sup> y recomendaciones de manejo
	interfiere con AVD <sup>4</sup> . O <sub>2</sub> indicado	tratamiento con corticosteroides hasta que los síntomas remitan a < grado 1. Considere reiniciar la terapia con Afinitor <sup>®</sup> 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 Afinitor <sup>®</sup> , descarte la posibilidad de una infección y considere el tratamiento con corticosteroides.
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 Afinitor <sup>®</sup> 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 Afinitor <sup>®</sup> 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). <sup>4</sup>
	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 Afinitor <sup>®</sup> 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). <sup>4</sup>
	Grado 4 Síntomas asociados con la vida en peligro	Interrumpa la terapia con Afinitor <sup>®</sup> y administre la terapia médica apropiada.

Novartis Argentina S.A.  
Firma: Sergio Iniztziar  
Calle Agustín Beruti 11521  
Córdoba - Argentina



Reacción adversa al fármaco	Intensidad <sup>1</sup>	Ajuste de la dosis de Afinitor <sup>®2</sup> y recomendaciones de manejo
	Consecuencias	
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 $\leq$ a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor <sup>®</sup> en la misma dosis. Si la toxicidad vuelve a presentarse en grado 2, interrumpa el Afinitor <sup>®</sup> hasta la recuperación $\leq$ a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor <sup>®</sup> en dosis más baja.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación $\leq$ a grado 1. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado. Considerere-iniciar la terapia con Afinitor <sup>®</sup> en una dosis más baja. Si vuelve a aparecer toxicidad de grado 3, considerar la interrupción.
	Grado 4	Interrumpa la terapia con Afinitor <sup>®</sup> y administre la terapia médica apropiada.
Eventos metabólicos (p. ej., hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 1	No se requiere ajuste de la dosis. Inicie la terapia médica apropiada y controle.
	Grado 2	No se requiere ajuste de la dosis. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis. Reinicie la terapia con Afinitor <sup>®</sup> en dosis más baja. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado.
	Grado 4	Interrumpa la terapia con Afinitor <sup>®</sup> y administre la terapia médica apropiada.

<sup>1</sup> Descripción de los grados de gravedad: 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves; 4 = síntomas potencialmente mortales.

<sup>2</sup> Si fuera necesario reducir la dosis, la dosis sugerida es aproximadamente 50 % más baja que la dosis administrada previamente.

<sup>3</sup> Actividades de la vida diaria (AVD).

<sup>4</sup> 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



Reacción adversa al fármaco	Intensidad <sup>1</sup>	Ajuste de la dosis de Afinitor <sup>®2</sup> y recomendaciones de manejo
las úlceras bucales.		

### Inhibidores moderados del CYP3A4/ glucoproteína P (PgP):

Usar con cautela en caso de administrar Afinitor<sup>®</sup> combinado con inhibidores moderados del CYP3A4 / PgP. Si el paciente requiere la coadministración de estas medicaciones, se debe reducir la dosis de Afinitor<sup>®</sup> a aproximadamente al 50 %. Posiblemente sea necesario reducir aún más la dosis para manejar 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" y "ADVERTENCIAS").

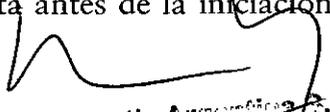
- **Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, y en el carcinoma de células renales avanzado, y en casos de complejo de esclerosis tuberosa con angiomiolipoma renal:** Si el inhibidor moderado CYP3A4 / 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 Afinitor<sup>®</sup> se incremente. La dosis de Afinitor<sup>®</sup> debe retornarse a la dosis utilizada antes de la iniciación del inhibidor moderado de CYP3A4 / PgP (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES", e "interacciones").
- **Esclerosis tuberosa (ET) asociado a ASCG:** Las concentraciones mínimas de everolimus deben ser evaluadas aproximadamente 2 semanas después de la adición de un inhibidor moderado del CYP3A4 / PgP. Si el inhibidor se interrumpe, la dosis de Afinitor<sup>®</sup> debe ser retornada a la dosis utilizada antes de la iniciación del inhibidor, y la concentración mínima de everolimus debe ser re-evaluada aproximadamente 2 semanas más tarde (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES" e "INTERACCIONES").

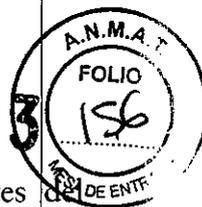
### Inductores potentes del CYP3A4:

Debe evitarse 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, considerar duplicar la dosis diaria de Afinitor<sup>®</sup> (basado en datos farmacocinéticos), usando incrementos de 5 mg o menos. La dosis de Afinitor<sup>®</sup> 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 período de depuración de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desinducción de la enzima), antes de que la dosis de Afinitor<sup>®</sup> sea retornada a la prescripta antes de la iniciación de dicho inductor (ver "PRECAUCIONES" e "Interacciones").

  
 Natalia Argentina A.  
 Farm. Claudio Intizjan  
 C. de Farm. y Quím. de la UBA  
 Consejo Profesional de Ciencias Médicas de Buenos Aires



**TSC con ASCG:** Los pacientes que estén recibiendo también inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) pueden necesitar una dosis mayor de Afinitor® para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Duplicar la dosis diaria de Afinitor® y evaluar la tolerabilidad. Evaluar everolimus dos semanas después de duplicar la dosis. Ajuste la dosis si es necesario para mantener el rango mínimo entre 3 y 15 ng/ml. Si se suspende la administración del inductor potente, se debe volver a administrar la dosis de Afinitor® que se administraba antes de instaurar dicho inductor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después (Ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

### Posología en poblaciones especiales:

#### Población pediátrica

- Afinitor® no ha sido estudiado en pacientes con ASCG <3 años de edad o con BSA <0,58 m<sup>2</sup>.
  - El uso de Afinitor® no está recomendado en pacientes pediátricos con cáncer.
  - No se recomienda el uso de Afinitor® en pacientes pediátricos con TSC que tienen angiomiolipoma renal sin ASCG
  - Afinitor® no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad con ET que tienen ASCG.
- Las recomendaciones de administración de la dosis para los pacientes pediátricos con TSC y SEGA coinciden con aquellas para la población adulta correspondiente, excepto por los pacientes con disfunción hepática. El uso de Afinitor® no se recomienda en pacientes < 18 años de edad con TSC y ASCG que también padecen de disfunción hepática

#### Pacientes de edad avanzada (de 65 años como mínimo)

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”)

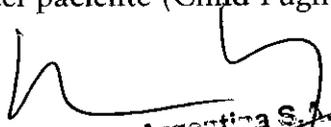
#### Insuficiencia renal

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”)

#### Insuficiencia hepática

- Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos 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.

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imritzian  
Cta. de Asunios Rosario  
Coordinador Farmaco - N.º 11521  
A. 2017



Astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET).

#### Pacientes $\geq$ 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 everolimus 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 (ver "Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por ET asociado a ASCG"). Los ajustes de dosis se deben hacer si un paciente hepático (Child-Pugh) cambia de estado durante el tratamiento (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

#### Pacientes de < 18 años de edad

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

#### Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por ET asociado a ASCG

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 unas dos 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 "ADVERTENCIAS" y "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, según la tolerabilidad.

La dosis se puede incrementar a fin de lograr una concentración mínima más alta dentro del rango objetivo, para obtener eficacia óptima, si no hay problemas de tolerabilidad (Ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

#### Modo de administración

Afinitor® 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 Afinitor® en



un vaso de agua (que contenga unos 30 ml) removiendo suavemente hasta que se hayan disgregado del todo (tardan unos 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

## CONTRAINDICACIONES

Afinitor® está contraindicado en pacientes con 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 Afinitor® (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) (ver "Infecciones").

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 Afinitor® sin modificar la dosis (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - 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 corticoesteroides. La administración de Afinitor® se puede reanudar con una dosis diaria aproximadamente 50 % menor que la dosis administrada previamente.

En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 3, interrumpir la administración de Afinitor® hasta la resolución a menor o igual que grado 1. Afinitor® 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 Afinitor®. (Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 4, se deberá interrumpir la terapia de Afinitor. El uso de corticosteroides puede estar indicado hasta que se resuelvan los síntomas clínicos.

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

También se ha informado de desarrollo de neumonitis con dosis bajas (Ver Tabla 15).



## Infecciones

Afinitor® tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer infecciones bacterianas, fúngicas, virales o por protozoos, incluyendo las atribuidas a patógenos oportunistas (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En pacientes tratados con Afinitor® se han descrito infecciones locales y generales, incluidas las neumonías, otras infecciones bacterianas y micosis invasoras, como la aspergilosis, la candidiasis o la 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 Afinitor®. Deben tratarse las infecciones preexistentes antes de iniciar el tratamiento con Afinitor®. Durante el tratamiento con Afinitor® 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 Afinitor®.

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

Se han reportado casos de neumonía por pneumocystis jirovecii (PJP), algunos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron everolimus. La PJP puede estar asociada con el uso concomitante de corticoesteroides u otros agentes inmunosupresores. Se debe considerar realizar una profilaxis para PJP cuando se requiera el uso concomitante de corticoesteroides 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 estén bajo tratamiento con un inhibidor de la ECA pueden tener un riesgo más alto de angioedema (p. ej., 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 Afinitor® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En dichas situaciones se recomiendan los tratamientos tópicos, pero no los colutorios a base de alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo o tomillo, que pueden exacerbar la afección. No se deben utilizar fungicidas, salvo si se ha diagnosticado una micosis (ver "Interacciones").

## Insuficiencia Renal

Se ha descrito casos de falla renal (incluyendo falla renal aguda), algunos con resultados fatales, en pacientes tratados con Afinitor®. La función renal de los pacientes debe ser monitoreada, en particular aquellos pacientes tienen factores de riesgo adicionales que además puede dañar la función renal (Ver "REACCIONES ADVERSAS" y "VIGILANCIA Y ANALISIS DE LABORATORIO").

*[Handwritten signature]*  
 Roberto A. ...  
 Farm. ...  
 Calle ...  
 Cour...

## Vigilancia y análisis de laboratorio

ORIGINAL

5133



### **Función renal**

Se han notificado elevaciones de creatinina sérica y proteinuria, usualmente leve a moderada, asociadas a proteinuria en pacientes tomando Afinitor® (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 Afinitor® y periódicamente durante el mismo.

### **Glucemia**

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

### **Lípidos en sangre**

Dislipidemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) ha sido reportada en pacientes que toman Afinitor®. Se recomienda el monitoreo de colesterol y los triglicéridos en la sangre antes del inicio de la terapia Afinitor® 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 Afinitor® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se aconseja la supervisión del hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Afinitor® y periódicamente durante el mismo.

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones**

Debe evitarse la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 / PgP (ver "Interacciones").

Debe usarse con cautela en caso de administrarse en combinación con inhibidores moderados del CYP3A4 /PgP. Llegado el caso de que Afinitor® 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 "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION")

Debe evitarse la coadministración de inductores potentes del CYP3A4 / PgP (ver "Interacciones"). Llegado el caso de que sea necesario administrar Afinitor® con un inductor potente del CYP3A4 / PgP concurrentemente, se deberá vigilar atentamente la respuesta clínica del paciente. Considerar el incremento de la dosis de Afinitor® cuando se coadministra con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP si no hay otra alternativa terapéutica (ver "Interacciones" y "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Debe tenerse cuidado cuando Afinitor® es administrado en combinación con sustratos orales del CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha debido al potencial de producir interacciones. Si Afinitor® se administra con sustratos orales del CYP3A4 con una ventana terapéutica estrecha, el paciente debe ser monitoreado para efectos adversos



descriptos en la información del producto del sustrato de CYP3A4 administrado oralmente (ver sección interacciones).

El 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*, el everolimus es un inhibidor 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 / 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 Afinitor® si se administraran concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A4 / PgP, (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION" 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;  $C_{máx}$  2,0 veces mayor y ABC 4,4 veces mayor).
- verapamilo (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la PgP;  $C_{máx}$  2,3 veces mayor y ABC 3,5 veces mayor).
- ciclosporina (sustrato del CYP3A4 e inhibidor de la PgP;  $C_{máx}$  1,8 veces mayor y ABC 2,7 veces mayor).

Durante el tratamiento con Afinitor® 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  $C_{mín}$  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  $C_{mín}$  de everolimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 ó 5 mg.

#### *Agentes que pueden reducir las concentraciones sanguíneas de everolimus*

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Central Industrial  
Cto. de Asuntos Regulatorios  
Codreca 1150 Montevideo 11100-1



Las sustancias inductoras del CYP3A4/ 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 "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" 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  $C_{máx}$  en un 58%, así como el ABC, en un 63%.

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

**Agentes cuyas concentraciones sanguíneas pueden verse alteradas por everolimus:**

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

*In vitro*, el everolimus es un inhibidor competitivo del metabolismo de la ciclosporina (un sustrato del CYP3A4) y un inhibidor mixto del 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  $C_{máx}$  de midazolam y un 30% de incremento en ABC (0-inf) de midazolam mientras que la proporción metabólica de ABC (0-ibf) (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 (ver sección "PRECAUCIONES")

La coadministración de everolimus y una formulación de depósito de octreotida aumenta la  $C_{mín}$  de octeotrida 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 neuroendocrinos avanzados.

La coadministración de everolimus y exemestane incrementa la  $C_{mín}$  y  $C_{2h}$  de exemestane 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 exemestane en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos recibiendo la combinación. No es probable que el incremento en los niveles de exemestane tenga 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 "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

Afinitor® 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 positivo para receptores hormonales en mujeres posmenopáusicas, o en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados 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 "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" Y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

Afinitor® no está recomendado para el uso de pacientes < 18 años de edad con TSC y SEGA que tienen insuficiencia hepática (Child-Pugh A,B o C) o en pacientes ≥ 18 años con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" Y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

### Vacunas

Durante el tratamiento con Afinitor® 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"). Para los pacientes pediátricos con 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 Afinitor®. Es necesario evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con Afinitor® (ver "PRECAUCIONES"). Dichas vacunas son, por ejemplo: la antigripal intranasal, la antisarampionosa, la antiparotídica, la antirrubéólica, la antipoliomielítica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamarílica, la vacuna contra la varicela y la vacuna antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *S. Typhi*.

### Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Afinitor® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos durante la reproducción tales como embriotoxicidad y fetotoxicidad (ver "Datos sobre toxicidad preclínica"). Se desconoce el riesgo para el ser humano. Afinitor® 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 Afinitor® *Lactancia*

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

ANMAT  
NACIONAL ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS  
Buenos Aires, Argentina  
Calle Corrientes 1253  
Tel: (011) 4311-1111  
Fax: (011) 4311-1111



ORIGINAL

513



Tabla 15 Reacciones adversas reportadas de ensayos de oncología

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infecciones <sup>a</sup>
<b>Desórdenes de la sangre y el sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Anemia,
Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
Poco frecuentes	Pancitopenia
Rara	Aplasia eritrocitaria pura
<b>Desórdenes del sistema inmune</b>	
Infrecuente	Hipersensibilidad
<b>Desórdenes del metabolismo y nutrición</b>	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipocalcemia, deshidratación
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Disgeusia, cefaleas
Poco frecuentes	Ageusia
<b>Desórdenes cardíacos</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva
<b>Desórdenes vasculares</b>	
Frecuentes	Hemorragia <sup>b</sup> , hipertensión,
Poco frecuentes	Trombosis venosa profunda
<b>Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	Neumonitis <sup>c</sup> , epistaxis, tos
Frecuentes	Disnea
Poco frecuentes	Hemoptisis, embolismo pulmonar.
Rara	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Estomatitis <sup>d</sup> , diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, boca seca, dolor abdominal, dolor oral, dispepsia, disfagia
<b>Desórdenes de la piel y los tejidos subcutáneos</b>	
Muy frecuentes	Urticaria, prurito
Frecuentes	Piel seca, desórdenes en uñas, acné, eritema, síndrome de mano-pie <sup>e</sup>
Rara	Angioedema
<b>Desórdenes musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos</b>	
Frecuentes	Artralgia

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 C. Asuntos Regulatorios  
 Correo Central - M.N. 11521  
 Ciudad de Buenos Aires

5133

<b>Desórdenes renal y urinarios</b>	
Frecuentes	Proteinuria, insuficiencia renal
Poco frecuentes	Orina diaria aumentada, insuficiencia renal aguda
<b>Desórdenes del sistema reproductivo y mamarios</b>	
Frecuente	Menstruación irregular
Poco frecuentes	Amenorrea
<b>Desórdenes generales y del sitio de administración</b>	
Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico
Frecuentes	Pirexia, inflamación de mucosas
Poco frecuentes	Dolor de pecho no-cardíaco, Insuficiente cicatrización de heridas
<b>Pruebas complementarias</b>	
Muy frecuentes	Descenso de peso
Frecuentes	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de creatinina en sangre
<p><sup>a</sup>Incluye todas las reacciones dentro de las 'infecciones e infestaciones' de clasificación de sistemas de órganos, incluyendo frecuentes: neumonía, infección del tracto urinario; poco frecuentes: bronquitis, herpes zoster, septicemia, absceso y casos aislados de infecciones oportunistas (por ejemplo, la aspergilosis, candidiasis y hepatitis B); y raras: miocarditis viral.</p> <p><sup>d</sup>Incluye diferentes eventos de sangrado de los diferentes sitios no listados de forma individual</p> <p><sup>e</sup>Incluye frecuentes: neumonía, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar; y raras: alveolitis, hemorragia alveolar pulmonar y toxicidad pulmonar.</p> <p><sup>f</sup>Incluye muy frecuentes: estomatitis; frecuentes: estomatitis aftosa, ulceración de boca y lengua; poco frecuentes: glositis, glosodinia.</p> <p><sup>g</sup>Reportado como palmo-plantar síndrome de eritrodisestesia.</p> <p><sup>h</sup>La frecuencia está basada en la cantidad de mujeres de 10 a 55 años de edad incluidas en el agrupamiento de seguridad</p>	

#### Anomalías de laboratorio importantes.

En la base de datos de seguridad de los ensayos doble ciego, agrupados, de 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 la creatinina, disminución del potasio y disminución de albúmina.

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 fosfato, potasio disminuido, aumento de AST, aumento de ALT, aumento de la creatinina, aumento del colesterol total; aumento de los triglicéridos y disminución de albúmina (todas frecuentes).

**Complejo de esclerosis tuberosa (TSC)**

*Resumen del perfil de seguridad*

La información sobre las reacciones adversas medicamentosas (ADR, sospechadas de estar relacionados al tratamiento por el investigador) se basa en datos agrupados de pacientes con TSC recibiendo Afinitor® (N = 251) en dos estudios aleatorios; uno doble ciego, controlado con placebo, de fase III, que incluyeron períodos de tratamiento abierto y a ciego; y uno no aleatorio, de etiqueta abierta, de un solo grupo de estudio, de fase II, que sirven como la base para las indicaciones mencionadas (ver Tabla 16 y sección "INDICACIONES").

**Tabla 16 Datos de seguridad agrupados de Afinitor® en estudios de TSC**

Indicación	Estudio	Grupo de tratamiento active	Comparador o Grupo control
TSC - Angiolipoma renal	EXIST-2 (M2302)	everolimus, N=79	placebo, N=39
TSC - SEGA	EXIST-1 (M2301))	everolimus, N=78	placebo, N=39
TSC - SEGA <sup>1</sup>	CRAD001C2485	everolimus, N=28	n/a

<sup>1</sup> Ensayo de etiqueta abierta de grupo único, no comparador o grupo control.

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, infecciones del tracto respiratorio superior, amenorrea, hipercolesterolemia, nasofaringitis, acné, irregularidad menstrual, sinusitis, otitis media y neumonía.

Las reacciones adversas más frecuentes grado 3/4 (incidencia  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ , sospechadas de estar relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron estomatitis, amenorrea, neumonía, neutropenia, pirexia, la gastroenteritis viral 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 períodos de extensión) abarcando una mediana de duración de la exposición de hasta 204,9 semanas. Las ADRs se listan según la clase de órgano del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $<1/1000$ ), muy raras ( $<1/10000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia.

**Tabla 17 Reacciones adversas reportadas de los ensayos clínicos de TSC**

d



<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, otitis media neumonía
Frecuentes	Infección del tracto urinario, faringitis, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis viral, gingivitis, Herpes zoster
Poco frecuentes	Bronquitis viral
<b>Desórdenes de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia,
<b>Desórdenes del sistema immune</b>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
<b>Desórdenes del metabolismo y la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Hipercolesterolemia
Frecuentes	Hiperlipidemia, disminución del apetito, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, hiperglicemia
<b>Desórdenes Psiquiátricos</b>	
Frecuente	Irritabilidad, Agresión
Poco frecuentes	Insomnio
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefaleas, disgeusia
<b>Desórdenes vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión, linfedema
<b>Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Tos, epistaxis, neumonitis
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Estomatitisa
Frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor oral, flatulencias, constipación, gastritis
<b>Desórdenes de la piel y de los tejidos subcutáneos</b>	
Muy frecuente	Acné
Frecuentes	Urticaria <sup>b</sup> , dermatitis acneiforme, piel seca
Poco frecuente	Angiodema
<b>Desórdenes renales y urinarios</b>	



Frecuentes	Proteinuria
Desórdenes del sistema reproductivo y mamarios	
Muy frecuentes	Amenorrea <sup>c</sup> , menstruación irregular <sup>c</sup>
Frecuentes	Hemorragia vaginal, menorragia, quiste ovárico, retraso en la menstruación <sup>c</sup>
Desórdenes generales y del sitio de administración	
Frecuentes	Fatiga, pirexia
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Incremento en sangre de lactato deshidrogenasa, incremento en sangre de la hormona luteinizante
Poco frecuentes	Incremento en sangre de la hormona folículo estimulante
<p><sup>a</sup> Incluye muy frecuentes estomatitis, : ulceración de la boca; estomatitis aftosa; poco frecuentes: dolor gingival, glositis, úlcera labial, úlcera de lengua.</p> <p><sup>b</sup> Incluye frecuentes: erupción cutánea; erupción cutánea eritematosa; eritema, Poco frecuentes: erupción macular, erupción maculopapular, erupción generalizada.</p> <p><sup>c</sup>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</p>	

### Anomalías en los análisis de laboratorio clínicamente relevantes

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

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

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, disminución de hemoglobina (frecuentes), aumento del tiempo de tromboplastina parcial disminución de los linfocitos, , disminución de los glóbulos blancos (poco frecuentes)
- Bioquímicas: disminución del fosfato, fosfatasa alcalina aumentada, aumento de triglicéridos aumento de la AST (frecuentes), aumento del colesterol, aumento de la ALT, disminución de potasio y aumento de glucosa (en ayunas) (poco frecuentes).

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirizian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apl. 10/10

ORIGINAL 5133



## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos y reportes espontáneos de post-comercialización, everolimus asociado a casos graves de reactivación de hepatitis B, incluidos desenlaces mortales. La reactivación de infecciones es un evento esperado durante períodos de inmunosupresión (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

En ensayos clínicos y en informes espontáneos posteriores a la comercialización, el 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 ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización, everolimus ha sido asociado con casos de amenorrea (incluso amenorrea secundaria).

En ensayos 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 ensayos clínicos e informes espontáneos posteriores a la, se ha informado angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA y sin él (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

## Poblaciones especiales

### Pediátricos

El uso pediátrico de los comprimidos de Afinitor® está recomendado en pacientes con ET que tienen SEGA y no requieren cirugía inmediata. La seguridad y eficacia de los comprimidos de Afinitor® no se han establecido en pacientes pediátricos con angiomiolipoma renal con ET, en ausencia de SEGA o en pacientes pediátricos con cáncer.

La seguridad de Afinitor® en pacientes pediátricos con SEGA se demostró en dos ensayos clínicos.

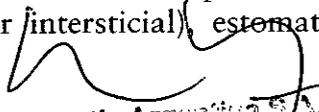
En EXIST-1, y Estudio CRAD001C2485, el carácter general, el tipo y frecuencia de ADRs a través de los grupos de edad evaluados fueron similares, Los estudios clínicos no demostraron impacto de Afinitor® en el crecimiento y desarrollo puberal.

El aclaramiento de everolimus normalizado a área de superficie corporal fue mayor en los pacientes pediátricos que en los adultos con SEGA (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES"). La dosis inicial recomendada y la subsiguiente obligación de monitorizar fármacos para lograr y mantener las concentraciones mínimas de 3 a 15 ng / ml son las mismas para pacientes adultos y pediátricos con SEGA (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

### Geriátricos

En la base de datos de seguridad oncológicos agrupados, el 37% de los pacientes tratados con Afinitor® eran  $\geq 65$  años de edad.

El número de pacientes oncológicos con un ADR que provocaron la interrupción del tratamiento con Afinitor® fue superior en los pacientes  $\geq 65$  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.

  
Novartis Argentina S.A.  
Firma: [Nombre] [Apellido]  
Calle [Calle] [Número]  
Código Postal [Código Postal]

ORIGINAL

5133



“Información para profesionales médicos

El producto Afinitor® cuenta con Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.”

### SOBREDOSIFICACION

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 sobredosis en seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una aceptable tolerabilidad aguda.

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

*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*

### PRESENTACION

Envases conteniendo 30 comprimidos.

### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C; Proteger de la luz y la humedad.

*Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.*

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 55.219

### NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 20-Jul-2015

Tracking number: 2015-PSB/GLC-0764-s + 2015-PSB/GLC-0765-s

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL

# INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**AFINITOR®**  
**EVEROLIMUS**

Comprimidos  
Venta bajo receta archivada



Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Afinitor®

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

## Fórmula

Cada comprimido de Afinitor 2,5 mg contiene:

Everolimus.....	2,5 mg
Excipientes: butilhidroxitolueno 0,05 mg; estearato de magnesio 0,63 mg; lactosa monohidratada 2,45 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 22,5 mg; crospovidona 25,0 mg; lactosa anhidra 71,88 mg.....	c.s.

Cada comprimido de Afinitor® 5 mg contiene:

Everolimus.....	5 mg
Excipientes: butilhidroxitolueno 0,10 mg; estearato de magnesio 1,25 mg; lactosa monohidratada 4,90 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 45 mg; crospovidona 50 mg; lactosa anhidra 143,78 mg.....	c.s.

Cada comprimido de Afinitor® 10 mg contiene:

Everolimus.....	10 mg
Excipientes: butilhidroxitolueno 0,20 mg; estearato de magnesio 2,50 mg; lactosa monohidratada 9,80 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 90 mg; crospovidona 100 mg; lactosa anhidra 287,50 mg.....	c.s.

## En este prospecto

¿Qué es Afinitor® y para qué se utiliza?

Antes de aplicar Afinitor®

Forma de utilizar Afinitor®

Posibles efectos adversos.

Como conservar Afinitor®

Presentaciones

¿Qué es Afinitor® y para qué se utiliza?

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado

d

5133

*Qué es Afinitor®*

Afinitor® es un medicamento antineoplásico que previene el crecimiento de determinadas células del organismo. Puede ser utilizado para tratar diferentes tipos de tumores en personas adultas, y también para evitar el crecimiento de cierto tipo de células no oncológicas asociadas a un desorden genético llamado esclerosis tuberosa o complejo de esclerosis tuberosa en niños y adultos

*Para qué se utiliza Afinitor®*

Su médico puede prescribirle Afinitor® para el tratamiento de:

- Tumores neuroendocrinos 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 aromatasas, después de terapia endócrina previa en mujeres postmenopáusicas.
- Complejo de esclerosis tuberosa (TSC) con angiomiolipoma renal (un tumor de los riñones), que no requiere cirugía inmediata.

*Cómo actúa Afinitor®*

La sustancia activa en Afinitor® 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 aromatasas reducen la cantidad de estrógeno y pueden enlentecer el crecimiento del cáncer de mama. La administración de Afinitor® junto con un inhibidor de la aromatasas puede prevenir que las células de cáncer sean resistentes a la terapia hormonal, lo que consecuentemente reduce el crecimiento del cáncer de mama y retrasa las recurrencias de esta enfermedad.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos avanzados

Los tumores neuroendocrinos son tumores raros los cuales puede encontrarse en diferentes partes del cuerpo. Afinitor® puede controlar estos tumores localizados en estómago e intestinos, pulmones o páncreas.

Tratamiento de cáncer de riñón avanzado

Afinitor® 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

Afinitor® puede reducir el tamaño de los tumores cerebrales que son causados por un desorden 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

Afinitor® puede reducir el tamaño del angiomiolipoma renal relacionado con un trastorno genético llamado complejo de esclerosis tuberosa (ET). Esto podría disminuir el riesgo de

d

que el o los tumores causen complicaciones hemorrágicas y podría ayudar a la conservación de la función renal.

### Monitoreo durante el tratamiento con Afinitor®

5133

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 Afinitor® 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 Afinitor®.

Si usted recibe Afinitor® para el tratamiento de astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa, son necesarios exámenes de sangre regulares para medir cuando Afinitor® hay en su sangre ya que esto ayudará a su médico a decidir cuanto Afinitor® usted necesita tomar.

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

### **Antes de aplicar Afinitor®**

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

Afinitor® será recetado únicamente a usted por un médico con experiencia en la utilización de terapias antineoplásicas, y en el tratamiento de pacientes con ET.

### *No tome Afinitor®*

- si es alérgico (hipersensible) a everolimus, a sustancias relacionadas con everolimus como sirolimus (rapamicina) o temsirolimus, o a cualquiera de los demás componentes de Afinitor®.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, dígaselo al médico y no tome Afinitor®.

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

### *Tenga especial cuidado con Afinitor®*

Si algo de lo siguiente aplica a usted informe a su médico antes de tomar Afinitor®:

- 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 Afinitor®.
- 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 Afinitor®.
- si previamente tuvo Hepatitis B, dado que puede reactivarse durante el tratamiento con Afinitor® (ver sección "POSIBLES EFECTOS ADVERSOS").
- si está tomando otros medicamentos (ver sección "Uso de otros medicamentos").
- si esta embarazada, si sospecha que puede estar embarazada, o si existe alguna posibilidad de haber quedado embarazada durante el tratamiento con Afinitor® (ver sección "Embarazo").
- si está amamantando (ver la sección "Lactancia").
- si tiene agendado recibir alguna vacuna.



5133

*Que debe saber durante el tratamiento con Afinitor®*

- **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 Afinitor® y agregar otro medicamento para ayudarlo a sobrellevar este efecto secundario. Su médico puede reiniciar el tratamiento con Afinitor® con una dosis más baja.
- **Infección:** Afinitor® 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 Afinitor® y agregar otro medicamento para ayudarlo a controlar este efecto secundario.
- **Reacciones alérgicas:** Si durante el tratamiento con Afinitor® 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 tal caso, póngase en contacto con un 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 Afinitor®. 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 Afinitor® con la misma dosis o con una dosis más baja.
- **Desórdenes renales:** Se ha observado insuficiencia renal en algunos pacientes que reciben Afinitor®. La insuficiencia renal puede ser grave y podría tener consecuencias posiblemente mortales. Su médico le vigilará la función renal durante el tratamiento con Afinitor®.
- **Vacunación:** Si necesita recibir alguna vacuna durante el tratamiento con Afinitor®, debe consultar a su médico antes de la administración de la misma. Para los pacientes pediátricos con SEGA 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.

*Uso de otros medicamentos*

Afinitor® puede afectar la forma como actúan otros medicamentos. Puede ser necesario modificar la dosis de Afinitor®.

**Informe a su médico o farmacéutico** 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)
- 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 (VIH) como el ritonavir, amprenavir, fosamprenavir , efavirenz, nevirapina
  - Algunos medicamentos usados para el tratamiento de condiciones cardíacas o de hipertensión arterial (como el verapamilo y el diltiazem)
  - Ciclosporina, un medicamento utilizado para controlar el rechazo de órgano en pacientes transplantados
  - 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 Afinitor®. 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 Afinitor®. 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 Afinitor®.

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

#### *Toma de Afinitor® con los alimentos y bebidas*

Debe tomar Afinitor® 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** mientras esté tomando Afinitor® ya que puede aumentar la cantidad de Afinitor® 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 Afinitor® en la misma dosis que la población adulta más joven.

#### *Niños y adolescentes*

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

*Tratamiento de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos o de cáncer de riñón avanzado*

En cambio para el tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa Afinitor® puede ser utilizado en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes los cuales tienen una función hepática normal.

#### *Tratamiento del TSC con angiomiolipoma renal*



Afinitor® no debe ser usado en niños o adolescentes con TSC que tienen angiomiolipoma renal en ausencia de SEGA.

### *Embarazo y lactancia*

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

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

### *Mujeres en edad de procrear*

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento con Afinitor® (como comprimidos o preservativos) y continuarlos por 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 Afinitor®.

### *Fertilidad*

Afinitor® puede comprometer la fertilidad del hombre y de la mujer. Se ha observado ausencia de periodos menstruales (amenorrea secundaria) en algunas mujeres que previamente tenían dichos periodos, tratadas con Afinitor®.

### *Forma de utilizar Afinitor®*

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

### *Cantidad de Afinitor® que debe tomar*

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

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

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

*Tratamiento de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados, de cáncer de riñón avanzado o TSC con angiomiolipoma de riñón*

La dosis usual de Afinitor® comprimidos 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 toma ciertos medicamentos adicionales.

*Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa*

Su médico determinará la dosis de Afinitor® comprimidos dependiendo de su tamaño corporal, el estado de su hígado y que medicinas este tomando. Exámenes de sangre son necesarios durante el tratamiento con Afinitor® para medir la cantidad de Afinitor® en



sangre y encontrar la mejor dosis diaria para usted. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico acerca de cuanto Afinitor® tomar.

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

#### *Cuándo tomar Afinitor®*

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

#### *Cómo debe tomar Afinitor®*

Los comprimidos de Afinitor® deben ser ingeridos por vía oral. Usted debe tomar Afinitor® todos los días en el mismo horario, siempre con comida o siempre sin comida. Trague el(los) comprimido(s) enteros con un vaso con agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

Si usted toma Afinitor® comprimidos para el tratamiento de astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa, y no puede ingerir los comprimidos, puede verterlos 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 minutos), y tomar inmediatamente
- Enjuague el vaso con la misma cantidad de agua (aproximadamente 30 mL) y tome el contenido entero para asegurar la toma completa de la dosis de Afinitor®.

#### *Duración del tratamiento con Afinitor®*

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

#### **Si usted aplica más Afinitor® de lo debido**

- Si ha tomado más Afinitor® 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.

*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, (011) 4658 7777*

#### *Si olvidó tomar Afinitor®*

Si olvidó tomar Afinitor®, 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 Afinitor®, 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.

#### **Posibles efectos adversos**

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

Deje de tomar Afinitor® 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 secundarios observados durante el tratamiento de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, de tumores neuroendocrinos avanzados y cáncer de riñón avanzado*

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

*(Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).*

- 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 secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 personas).*

- 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 (insuficiencia renal).

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

*(Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 personas).*

- 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

5133

ORIGINAL



que ocurre cuando una o más arterias en los pulmones se bloquean).

Producción 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 secundarios pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)*

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 secundarios graves observados durante el tratamiento del TSC*

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

*(Estos efectos secundarios pueden afectar más de 1 de cada 10 personas).*

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

Algunos efectos adversos son frecuentes

*(Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 personas).*

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 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 (neumonitis).

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

*(Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 personas).*

Erupción cutánea, prurito, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareos, síntomas de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).

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 sufre efectos adversos graves, informe a su médico, farmacéutico, o profesional de la salud.

La mayoría de los efectos secundarios son leves a moderados y normalmente desaparecen

después de unos pocos días de la interrupción del tratamiento.

5133  
ORIGINAL 3



*Otros efectos secundarios observados durante el tratamiento de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, de tumores neuroendocrinos avanzados y cáncer de riñón avanzado*

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

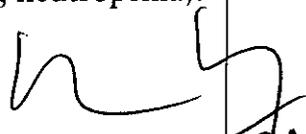
*(Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

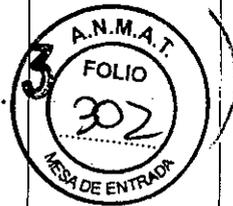
- Alto nivel de azúcar en la sangre (hiperglucemia).
  - Pérdida del apetito.
  - Alteraciones del sabor (disgeusia).
  - Dolor de cabeza.
  - Hemorragias nasales (epistaxis).
  - Tos
  - Úlceras en la boca.
  - Molestias estomacales, como sensación de mareo (náuseas), diarrea.
  - Erupciones en la piel.
  - 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).
  - Pérdida de apetito.
  - Alto nivel de lípidos (grasas) en la sangre (hipercolesterolemia).
- Si cualquiera de estos efectos lo afecta severamente, dígaselo a su médico.

Algunos efectos adversos son frecuentes

*(Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 personas)*

- 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).
- Problemas 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).
- Fiebre.

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imintzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Aporerado



- 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 períodos irregulares.
- Alto nivel de lípidos (grasas) 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 aspartato aminotransferasas).
- Análisis anormal de sangre renal (aumento de la creatinina).
- Proteínas en la orina.

Si cualquiera de estos efectos lo afecta severamente, dígaselo a su médico.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

*(Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes)*

- La debilidad, sangrado espontáneo o infecciones frecuentes con hematomas y signos como 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 períodos menstruales (amenorrea).
- Orinar con más frecuencia durante el día.
- Dolor en el pecho.
- Problemas de cicatrización de las heridas.

Algunos efectos adversos son raros

*[Handwritten signature]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado

ORIGINAL

(Estos efectos secundarios pueden afectar hasta de 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 los efectos adversos 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 podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Infección del tracto respiratorio superior.
- Dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis).
- Dolor de cabeza, presión en los ojos, la nariz o las mejillas, signos de inflamación de los senos y las fosas nasales (sinusitis).
- Infección del oído medio.
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hipercolesterolemia).
- Úlceras bucales
- Acné
- Trastornos de la menstruación como la ausencia de períodos menstruales (amenorrea) o períodos irregulares.

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

Algunos efectos secundarios son frecuentes.

*(Estos efectos secundarios podrían ocurrir entre 1 y 10 de cada 100 personas)*

- Infección de las vías urinarias.
- 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).
- Nivel bajo de fosfatos en la sangre (hipofosfatemia).
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hiperlipidemia, triglicéridos elevados).
- Altos niveles de azúcar en sangre (hiperglicemia)
- Disminución del apetito.
- Cansancio, falta de aire, mareos, palidez, señales de nivel bajo 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).
- Cefalea.
- Alteraciones del gusto (disgeusia).
- Tos.

**Novartis Argentina S.A.**

Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

d

ORIGINAL



- Hemorragia nasal (epistaxis).
- Diarrea.
- Dolor en la boca.
- Molestias estomacales, como sensación de mareo (náuseas).
- Vómitos.
- 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).
- Erupción cutánea.
- 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.
- Sensación de cansancio.
- Trastornos menstruales como atrasos en períodos, períodos con sangrado abundante (menorragia) o sangrado vaginal.
- Irritabilidad.
- Agresión
- Fiebre.
- 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 alguno de estos efectos secundarios lo afecta gravemente, **informe a su médico.**

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

*(Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 personas)*

- Imposibilidad para dormir (insomnio)
- Tos con flema, dolor de pecho, fiebre, signos de inflamación de las vías respiratorias (bronquitis viral)-
- 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 este folleto, informe a su médico o farmacéutico.

Si cualquiera de estos efectos lo afecta severamente, dígaselo a su médico.

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL 3 3



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

**Cómo conservar Afinitor®**

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

**Presentaciones**

Envases conteniendo 30 comprimidos.

**Ante cualquier inconveniente con el producto  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 55.219  
®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

BPL: 20-Jul-2015

Tracking number: 2015-PSB/GLC-0764-s + 2015-PSB/GLC-0765-s

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

d