



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8818

BUENOS AIRES, 26 OCT. 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-006859-14-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AFINITOR/ EVEROLIMUS, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS, autorizada por el Certificado N° 55.219.

Que los prospectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto 150/92.

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

Que a fs. 534 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra un informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Re.
NR
LV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8818

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los
Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorizanse los nuevos prospectos e Información para el
paciente para la especialidad medicinal denominada AFINITOR / EVEROLIMUS,
Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS, autorizada por el Certificado N° 55.219,
propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan a fojas
276 a 322, 338 a 384 y 399 a 444 para prospectos y fojas 323 a 337 y 385 a
398 para información para el paciente, desglosándose las fojas 276 a 322 y 385
a 398 respectivamente.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el anexo de la Disposición autorizante N° 5275/09
los prospectos autorizados por las fojas 276 a 322, aprobadas en el artículo 1º,
los que integrarán el Anexo de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese 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 N° 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado,
haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición

fo
Pur
LW



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

8818

conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y el Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-006859-14-7

DISPOSICION N°

8818

nr

ff

DR. LEONARDO MERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8818** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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: COMPRIMIDOS

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5275/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-005955-09-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	DISPOSICIÓN N° 4815/13	Fojas 276 a 322, 338 a 384, 399 a 444 desglosándose las fojas 276 a 322.
INFORMACION PARA EL PACIENTE	DISPOSICION N°4815/13	Fojas 323 a 337 y 385 a 398, desglosándose las fojas 385 a 398.

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

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 losdel mes de **26 OCT. 2015**

Expediente N° 1-47-006859-14-7

8818

DISPOSICION N°

Re. *NR*

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETOS N° 1388/2015
A.N.M.A.T.



26 OCT. 2015

8818

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**AFINITOR®
EVEROLIMUS**

Comprimidos
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, ni lo use para otra enfermedad.
- Si considera que alguno de los efectos adversos la afecta gravemente o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Afinitor® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Afinitor®
3. Cómo tomar Afinitor®
4. Posibles efectos adversos

1. QUE ES AFINITOR® Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es Afinitor®

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



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) localizados en el páncreas.
- Cáncer de riñón avanzado (Carcinoma de células renales avanzado (RCC))
- Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA, tumor de cerebro específico) asociado con esclerosis tuberosa (ET).
- Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endócrina previa en mujeres 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 aromatasa reducen la cantidad de estrógeno y pueden enlentecer el crecimiento del cáncer de mama. La administración de Afinitor® junto con un inhibidor de la aromatasa 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 el 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 que el o los tumores causen complicaciones hemorrágicas y podría ayudar a la conservación de la función renal.

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

Monitoreo durante el tratamiento con Afinitor®

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.

2. ANTES DE TOMAR 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.



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



8818

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 hepáticos:** se ha observado falla hepática en algunos pacientes recibiendo Afinitor®. Su doctor monitoreará las funciones hepáticas durante su 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

88 1 8



- 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.

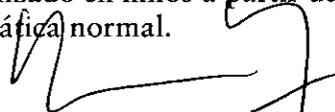
Niños y adolescentes

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 lo cuales tienen una función hepática normal.

Tratamiento del TSC con angiomiolipoma renal


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



8818

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 continuarlo 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®.

3. COMO TOMAR 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

8818



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 toma más Afinitor® del que debiera

- 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.

4. 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

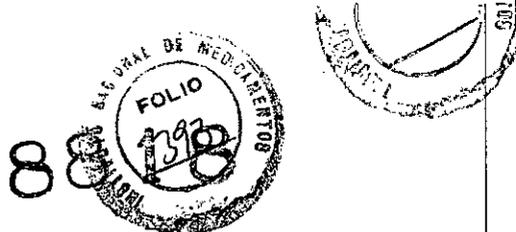
(Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 personas).

- 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).

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



- Producción 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).

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

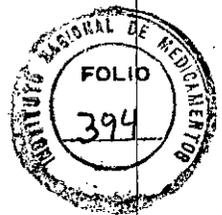
(Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 personas).

- Erupción de pequeñas ampollas llenas de líquido, que aparecen sobre la piel enrojecida, signos de infección viral que puede ser potencialmente grave (herpes zoster).
- 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)
- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias, signos de inflamación de los pulmones (neumonitis)

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.



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).
- 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

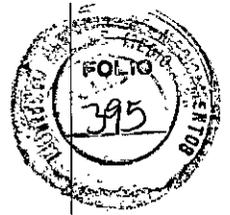
(Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 personas)

- 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).
- Tos.
- Dificultad para respirar (disnea).
- Fiebre.
- Inflamación del revestimiento interior de la boca, estómago, intestino.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sergio Imirtzian'.

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

8818



- 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.
- Tos con sangre (hemoptisis).
- Ausencia de períodos menstruales (amenorrea).
- Orinar con más frecuencia durante el día.
- Dolor en el pecho.

Algunos efectos adversos son raros

(Estos efectos secundarios pueden afectar hasta de 1 de cada 1000 pacientes)

- Cansancio, falta de aire, mareos, palidez, señales de bajos niveles de glóbulos

88 1 8



rojos (un tipo de anemia llamada aplasia eritrocitaria pura).

- Problemas de cicatrización de las heridas.

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)

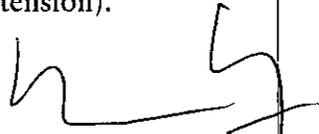
- Infección del tracto respiratorio superior.
- Dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis).
- Dolor de cabeza, presión en los ojos, la nariz o las mejillas, signos de inflamación de los senos y las fosas nasales (sinusitis).
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hipercolesterolemia).
- Úlceras bucales
- Acné
- Transtornos 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). Infección del oído medio.
- 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).
- 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.
- Hemorragia nasal (epistaxis).
- Diarrea.


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

8818



- 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.
- Incapacidad para dormir (insomnio) Trastornos menstruales como atrasos en períodos, períodos con sangrado abundante (menorragia) o sangrado vaginal.
- Irritabilidad.
- 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).
- Alto nivel de una enzima llamada fosfatasa alcalina en la sangre, da información acerca de la salud de los huesos.
- Bajo nivel de potasio en la sangre.

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

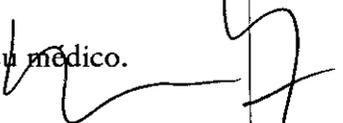
Algunos efectos adversos son poco frecuentes

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

- Tos con flema, dolor de pecho, fiebre, signos de inflamación de las vías respiratorias (bronquitis viral)-
- Agresión
- 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

8818



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

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.

PRESENTACION

Envases conteniendo 28, 30, 56, 60, 90 y 120 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

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

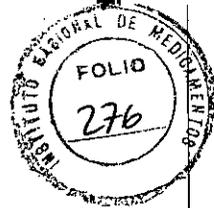
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 55.219

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 28/05/2014
Tracking number: 2014-PSB/GLC-0690-s

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



ORIGINAL

8818

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

**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:

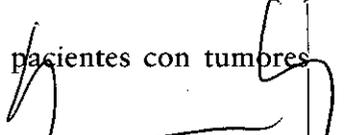
- Para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
- Para el tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado con esclerosis tuberosa (ET) que requiere intervención terapéutica, pero no es candidato para la resección quirúrgica curativa.

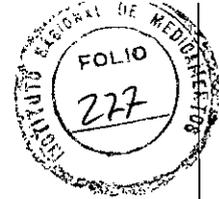
La efectividad de Afinitor® se basa en un análisis del cambio del volumen de SEGA. No se ha demostrado beneficio clínico tal como la mejora en los síntomas relacionados.

- 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.

CR


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



8818

- Para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con inhibidor de la aromatasas, después de una terapia endócrina previa.
- Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (tuberous sclerosis complex, ET) con angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.

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.

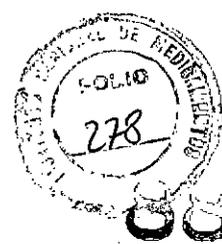
La activación del vía del mTOR es un cambio adaptativo clave llevando a la resistencia endocrina en el cáncer de mama. Varias vías de transducción de señales son activadas para escapar al efecto de la terapia endócrina. Otra vía es la vía PI3K/Akt/mTOR, la cual es activada principalmente en células de cáncer de mama con remoción de terapia estrogénica a largo plazo y resistente a inhibidores de aromatasas (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 aromatasas, aumenta la actividad antitumoral 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

CA



8

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 sobrevivencia 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 eferente 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 sobrevivencia 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 máxima en un 54%; las comidas pobres en grasas redujeron el ABC en un 32% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 42%.

CH



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 su estado de Child Pugh status. Sobre la base de un meta-análisis de los dos estudios el

Ch

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_{min} de everolimus fue aproximadamente proporcional a la dosis en un rango de dosis de 1,35 mg/m² a 14,4 mg/m².
- En pacientes con TSC con ASCG recibiendo Afinitor®, la media geométrica de C_{min} para everolimus normalizada a una dosis de mg/m² en pacientes <10 años de edad y 10-18 años fueron estadísticamente menores que la dosis observada en adultos (> 18 años de edad), sugiriendo que el clearance de everolimus fue mayor en pacientes más jóvenes.

Pacientes de edad avanzada

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

Origen étnico

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

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

Relación entre la exposición y la respuesta

Tras la administración diaria de 5 ó 10 mg de everolimus, se observó una moderada correlación entre la disminución de la fosforilación de 4E-BP1 (P4E-BP1) en el tejido tumoral y la C_{min} sanguínea media de dicho fármaco en el estado de equilibrio. Datos adicionales indican que la inhibición de la fosforilación de la quinasa S6 es muy sensible a la inhibición de mTOR por parte de everolimus. La inhibición de la fosforilación de F-4G fue completa en todas las concentraciones mínimas (C_{min}) que siguieron a las dosis de 10 mg diarios.

En pacientes con ASCG, las concentraciones mínimas más altas de everolimus parecen asociarse a mayores reducciones del volumen del tumor. Sin embargo, se han observado respuestas con concentraciones mínimas de apenas 2 ng/ml; por ello, una vez lograda una eficacia aceptable, puede que no sea necesario aumentar más la dosis (Ver “POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION”).

La sobrevida libre de progresión tiende a prolongarse conforme aumentaba la C_{min} (definido como (área bajo la curva C_{min}-tiempo desde el comienzo del estudio al tiempo del evento)/ (tiempo desde el comienzo del estudio al evento)) en los pacientes con



8818

tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (pNET, razón de riesgos: 0,73; IC 95%: 0,50-1,08) y en pacientes con tumores carcinoides avanzados (razón de riesgos: 0,66; 95% IC; 0,40 a 1,08). La C_{min} de everolimus afectó a la probabilidad de reducción del tamaño del tumor ($p < 0,001$), con hazard ratio de 1,62 y 1,46, respectivamente, cuando se modificó la exposición de 5 ng/mL a 10 ng/mL en los pacientes con pNET avanzados.

En pacientes con ET que tienen SEGA, un análisis de modelo indicó un aumento C_{min} 2 veces que condujo a un 13% (95% CI: -18,2%, -7,5%) la reducción de tamaño del tumor desde la línea base, que fue estadísticamente significativo a un 5% de nivel.

Ensayos clínicos

Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos

BOLERO-2 (Estudio CRAD001Y2301) un estudio aleatorio, doble ciego, multicéntrico de Fase III de Afinitor® + Exemestane vs. Placebo + Exemestane fue conducido en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores estrogénicos positivos, HER-2-neu/neutro con recurrencia o progresión seguido a terapia previa con letrozol o anastrozol. Los pacientes fueron aleatorizados en una relación de 2:1 para recibir Everolimus/Placebo (10mg día), en adición a exemestane (25mg día). La aleatorización fue estratificada por sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa (+ vs. -) y por la presencia de metástasis visceral (+ vs. -). La sensibilidad a la terapia hormonal previa fue definida como (1) beneficio clínico documentado (respuesta completa [CR], respuesta parcial [PR], enfermedad estable ≥ 24 semanas) a por lo menos una terapia hormonal previa en un estadio avanzado ó (2) por lo menos 24 meses de terapia hormonal adyuvante previa a la recurrencia.

El punto final primario para el estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), basado en las evaluaciones de los investigadores (radiología local). El análisis de soporte de PFS fue basado en una revisión radiológica central independiente.

Los puntos finales secundarios incluyeron supervivencia global (OS), tasa de respuesta global (ORR), tasa de beneficio clínico (CBR), cambio en la calidad de vida (QoL) y deterioro de ECOG PS. Los puntos finales adicionales incluyeron cambios en los marcadores óseos a las 6 y 12 semanas.

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

Los resultados de eficacia fueron obtenidos del análisis final después que se observaron 510 eventos locales de PFS y 320 eventos centrales de PFS. Pacientes en la rama de 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

Cz



8818

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 5 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 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 ^{®a} N = 485	Placebo ^a N = 239	Tasa de riesgo	Valor P
Sobrevida libre de progresión mediana (meses, 95% CI)				
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
Mejor respuesta global (% , 95% CI)				
Tasa de respuesta objetiva (ORR) ^b	12.6% (9.8 a 15.9)	1.7% (0.5 a 4.2)	n/a ^d	<0.0001 ^e
Tasa de beneficio clínico (CBR) ^c	51.3% (46.8 a 55.9)	26.4% (20.9 a 32.4)	n/a ^d	<0.0001 ^e

^a Más exemestano

^bTasa de respuesta objetiva = número de pacientes con CR o RR.

^c Tasa de beneficio clínico = número de pacientes con CR o PR o SD ≥ 24 semanas.

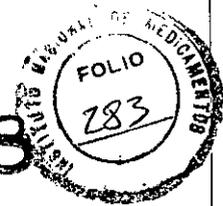
^d No aplica.

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

Al momento del análisis de la sobrevida general (SG) final, la mediana de la duración de SG fue 31 meses versus 26,6 meses para la rama everolimus + exemestano versus la rama placebo + exemestano, respectivamente [HR= 0.89 (95% IC: 0.73 to 1.10; $p=0.1426$)].

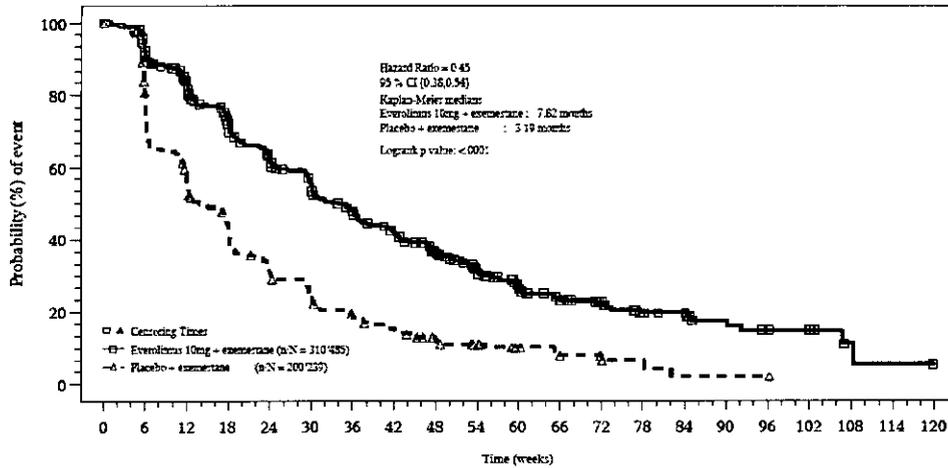
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mirtziar
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

8818



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).



Number of Patients still at Risk

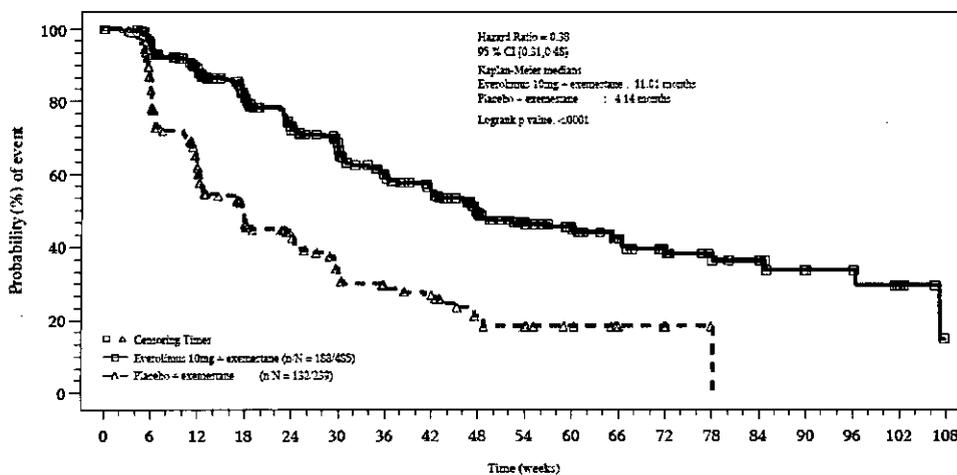
Time(weeks)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Everolimus	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	7	1	0
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	6	5	3	1	1	1	0	0	0	0

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

CV

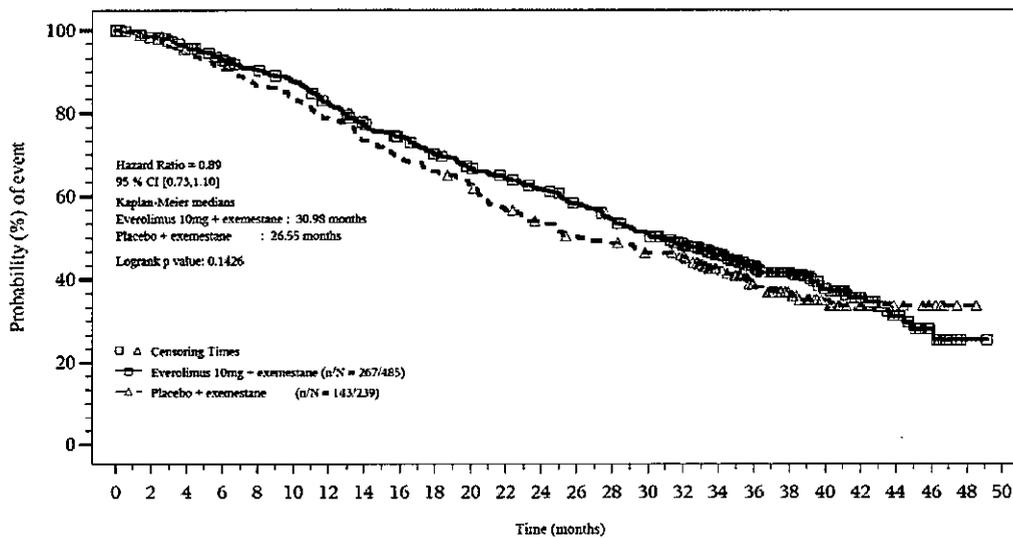

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Time(weeks)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108
Everolimus	485	427	359	292	239	211	166	140	108	77	62	48	32	21	18	11	10	5	0
Placebo	239	179	114	76	56	39	31	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 DXRS.

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 (Tabla 2). Los análisis de subgrupos

CA



8818

demonstraron un efecto de tratamiento homogéneo y consistente independientemente de la sensibilidad a la terapia hormonal previa y a la presencia de metástasis visceral, y entre los subgrupos de mayor pronóstico y demográficos.

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

	N	Everolimus + exemestane	Placebo + exemestane	HR ¹	95% CI
	Mediana de PFS (meses)				
Sensibilidad a					
terapia hormonal previa					
No	114	6.83	2.83	0.55	0.35, 0.84
Si	610	8.05	3.94	0.43	0.35, 0.53
Presencia de					
metástasis visceral					
No	318	9.86	4.21	0.41	0.31, 0.55
Si	406	6.83	2.76	0.47	0.37, 0.60
Edad					
< 65 años	449	8.31	2.92	0.38	0.30, 0.47
≥ 65 años	275	6.83	4.01	0.59	0.43, 0.80
Region					
Asia	137	8.48	4.14	0.60	0.40, 0.92
Europa	275	7.16	2.83	0.45	0.34, 0.61
América del Norte	274	8.41	2.96	0.38	0.28, 0.51
Otro	38	4.53	1.48	0.40	0.19, 0.87
Japón					
Japoneses	106	8.54	4.17	0.58	0.36, 0.94
No Japoneses	618	7.16	2.83	0.42	0.35, 0.51
Quimioterapia previa					
No	231	6.97	3.45	0.53	0.39, 0.73
Si	493	8.18	3.19	0.41	0.33, 0.52
Lesiones óseas al ingreso					
No	573	6.90	2.83	0.48	0.39, 0.58
Si	151	12.88	5.29	0.33	0.21, 0.53
PS basal					
0	435	8.25	4.11	0.48	0.38, 0.60
1 ó 2	274	6.93	2.76	0.39	0.29, 0.52

CM

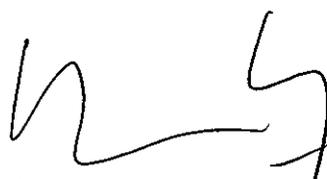


8818

	N	Everolimus + exemestane	Placebo + exemestane	HR ¹	95% CI
Receptores Hormonales					
Negativo	184	6.93	2.83	0.51	0.36, 0.73
Positivo	523	8.08	3.32	0.41	0.33, 0.51
Raza					
Asiáticos	143	8.48	4.14	0.62	0.41, 0.94
Caucásicos	547	7.36	2.96	0.42	0.34, 0.51
Otros	34	6.93	1.41	0.25	0.10, 0.66
Uso previo de terapia hormonal diferente a NSAI (Inhibidor de aromatasa no esteroide)					
No	326	7.00	4.11	0.52	0.40, 0.68
Si	398	8.11	2.76	0.39	0.31, 0.50
Número de sitios de metástasis					
1	219	11.50	4.37	0.40	0.28, 0.57
2	232	6.70	3.45	0.52	0.39, 0.71
≥ 3	271	6.93	2.56	0.41	0.30, 0.54
Número de líneas previas					
1	118	8.05	4.37	0.60	0.39, 0.92
2	217	6.93	2.96	0.45	0.32, 0.63
≥ 3	389	8.18	2.96	0.41	0.32, 0.52

¹ Tasa de riesgo obtenida usando modelo Cox no estratificado

Ch

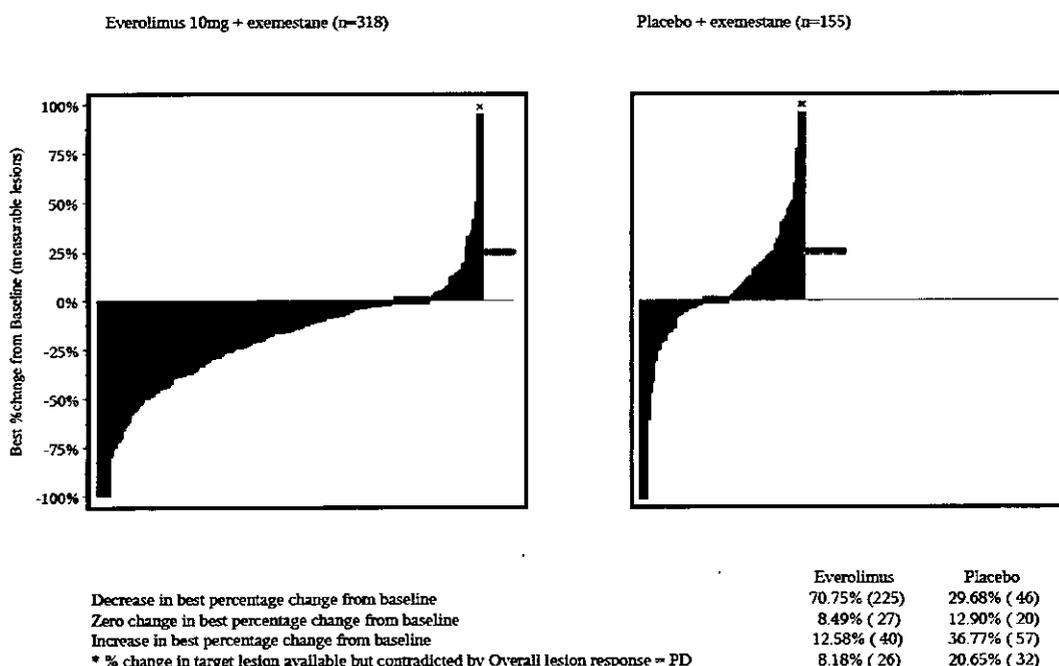

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

8818



La reducción tumoral fue evidente a partir de la correspondiente cascada de Plot. Los resultados indican que el 70.8% de las pacientes en el brazo de everolimus + exemestane experimentaron una reducción tumoral vs. 29.7% para placebo + exemestane (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 (≥ 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 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 sobrevivida 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; $p < 0,0001$)

Handwritten signature

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



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 somostatina.

El criterio principal de valoración del ensayo fue la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada a través de los RECIST (criterios de evaluación de la respuesta aplicables a tumores sólidos), como por revisión radiológica del investigador. Cuando se tenían indicios de progresión por estudios radiológicos, el investigador podía revelar a los pacientes el tratamiento recibido, entonces los del grupo del placebo tenían la posibilidad de recibir 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 ^b
	410	Mediana de Sobrevida libre de progresión (meses) (IC del 95%)			
Examen radiológico efectuado por el investigador		11,04 (8,41-13,86)	4,60 (3,06-5,39)	0,35 (0,27-0,45)	<0,000 1
Examen radiológico independiente ^a		11,40 (10,84-14,75)	5,39 (4,34-5,55)	0,34 (0,26-0,44)	<0,000 1

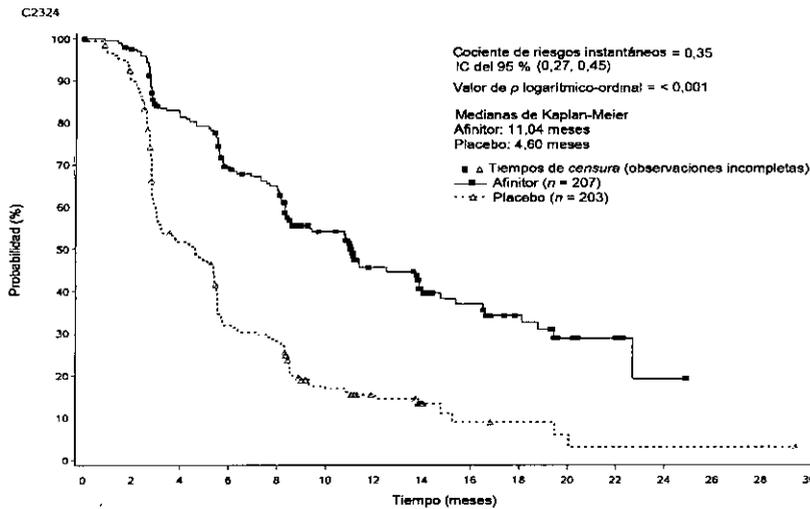
^a Incluye la validación (o arbitraje) debido a evaluaciones discrepantes entre el examen radiológico efectuado por el investigador y el examen radiológico central.

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

CMJ

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

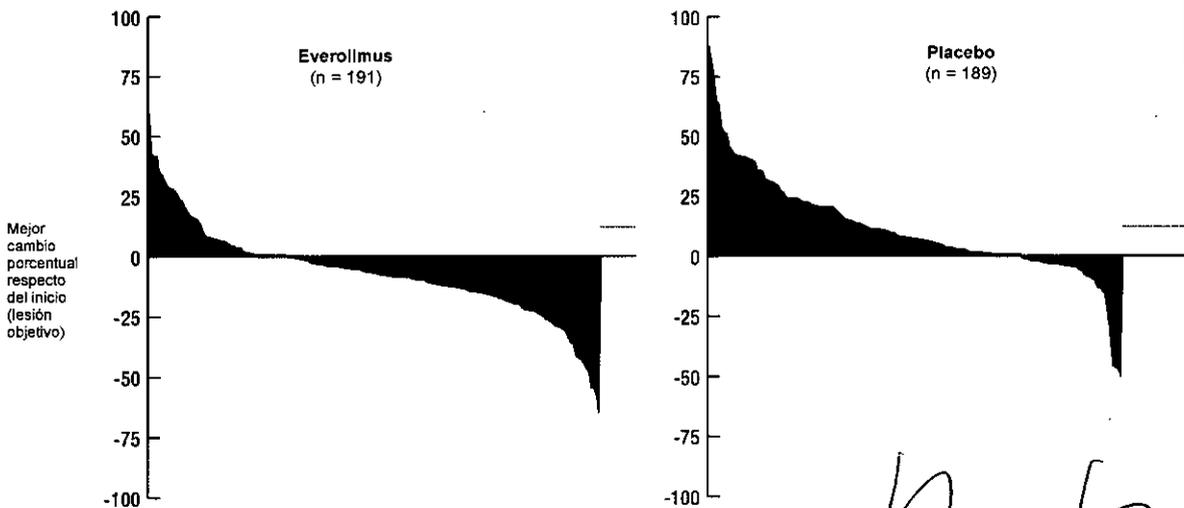
Figura 5 RADIANT-3–Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión



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 (Figura 6).

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

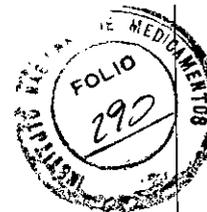


CV

[Handwritten signature]

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

8818



	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) aun 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.

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 con un VEGFR-TKI (inhibidor del dominio con actividad tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), como sunitinib, sorafenib (o ambos fármacos). También se admitieron pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab e interferón α . Se clasificó a los pacientes en estratos o grupos según el riesgo pronóstico del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering 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.

CG

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

progresión, al producir una reducción estadísticamente significativa del 67% en el riesgo de progresión o muerte

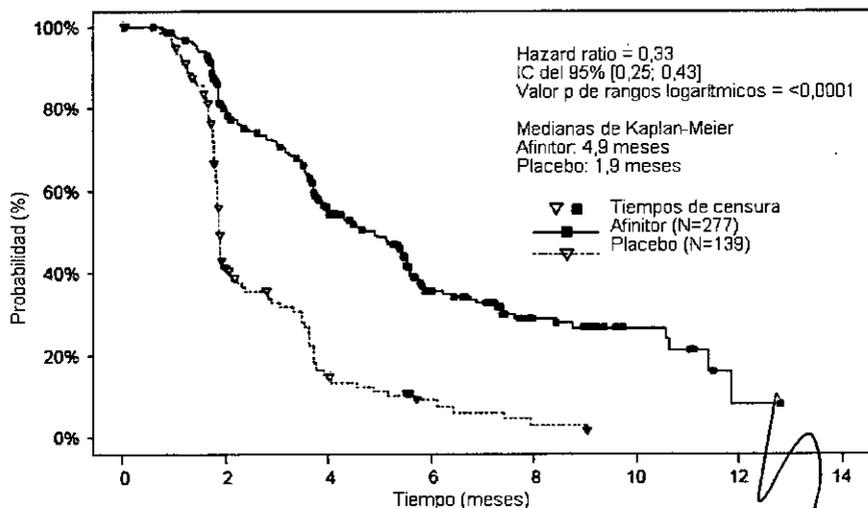
Tabla 4 Resultados de sobrevida sin progresión Record -1-

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%)					
Análisis principal					
Total de pacientes (examen centralizado, independiente y ciego)	416	4,9 (4,0 a 5,5)	1,9 (1,8 a 1,9)	0,33 (0,25 a 0,43)	<0,001 ^a
Análisis complementarios o de sensibilidad					
Total de pacientes (examen local realizado por el investigador)	416	5,5 (4,6 a 5,8)	1,9 (1,8 a 2,2)	0,32 (0,25 a 0,41)	<0,001 ^a
Puntuación pronóstica del MSKCC					
Riesgo reducido	120	5,8 (4,0 a 7,4)	1,9 (1,9 a 2,8)	0,31 (0,19 a 0,50)	<0,001 ^b
Riesgo moderado	235	4,5 (3,8 a 5,5)	1,8 (1,8 a 1,9)	0,32 (0,22 a 0,44)	<0,001 ^b
Riesgo elevado	61	3,6 (1,9 a 4,6)	1,8 (1,8 a 3,6)	0,44 (0,22 a 0,85)	0,007 ^b
Tratamiento previo con VEGFR-TKI					
Sunitinib	184	3,9 (3,6 a 5,6)	1,8 (1,8 a 1,9)	0,34 (0,23 a 0,51)	<0,001 ^b
Sorafenib	124	5,9 (4,9 a 11,4)	2,8 (1,9 a 3,6)	0,25 (0,16 a 0,42)	<0,001 ^b
Sunitinib + sorafenib	108	4,0 (3,6 a 5,4)	1,8 (1,8 a 2,0)	0,32 (0,19 a 0,54)	<0,001 ^b

^a Log-rank test estratificada por puntaje pronóstico

^b Log-rank test no estratificado unilateral

Figura 7 Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión Record 1



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

8818



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 aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 para recibir Afinitor en comprimidos o el correspondiente placebo. Para participar en el estudio se exigió la presencia de al menos un angiomiolipoma ≥ 3 cm de diámetro mayor, determinada mediante TC o RMN (según la evaluación local de los datos radiológicos).

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

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

Se aleatorizaron 118 pacientes en total: 79 pasaron a formar parte del grupo que recibió 10 mg de 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 ≥ 4 cm (el 28,8% presentaba angiomiolipomas ≥ 8 cm), el 78,0% presentaba angiomiolipomas bilaterales y el 39,0% había sido sometido a una nefrectomía o una embolización renal; el 96,6% tenía lesiones cutáneas al inicio y el 44,1% mostraba lesiones representativas de ASCG (es decir, tenía como mínimo un ASCG ≥ 1 cm de diámetro mayor). La mediana de la duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 48,1 semanas (entre 2 y 115 semanas) en los pacientes del grupo de 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. Las tasas de respuesta fueron del 41,8% (IC del 95%: 30,6 - 53,4) en el

CM

8818



grupo de Afinitor y del 0% (IC del 95%: 0,0, 9,0) en el del placebo (Ver Tabla 5). Ninguno de los pacientes que recibieron Afinitor necesitó cirugía o embolización, pero en uno de los del grupo del placebo hubo que realizar una embolización renal bilateral.

Seguimiento a largo plazo

La experiencia acumulada a largo plazo con una mediana de duración de la exposición de 125,7 semanas (intervalo de 2 a 201) demostró que la tasa de respuesta del angiomiolipoma había aumentado a 53,6 % (CI de 95 %: 43,9; 63,0).

Tabla 5 EXIST-2 - Respuesta del angiomiolipoma

	Análisis primario ³		p	Seguimiento a largo plazo de la eficacia ⁴
	Afinitor N=79	Placebo N=39		Afinitor N=112
Análisis primario³				
Tasa de respuesta del angiomiolipoma ^{1,2} - %	41,8	0	<0,0001	53,6
IC del 95%	(30,8, 53,4)	(0,0, 9,0)		(43,9;63,0)
Mejor respuesta general del angiomiolipoma - %				
Respuesta	41,8	0		53,6
Enfermedad estable	40,5	79,5		33,9
Progresión	1,3	5,1		0,9
No valorable	16,5	15,4		11,6

¹ Según la evaluación independiente centralizada de los datos radiológicos.

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

³ Análisis primario para el período a doble ciego.

⁴ El análisis de eficacia a largo plazo incluye a pacientes que se cruzaron desde el grupo de placebo; mediana de duración de la exposición de 125,7 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).

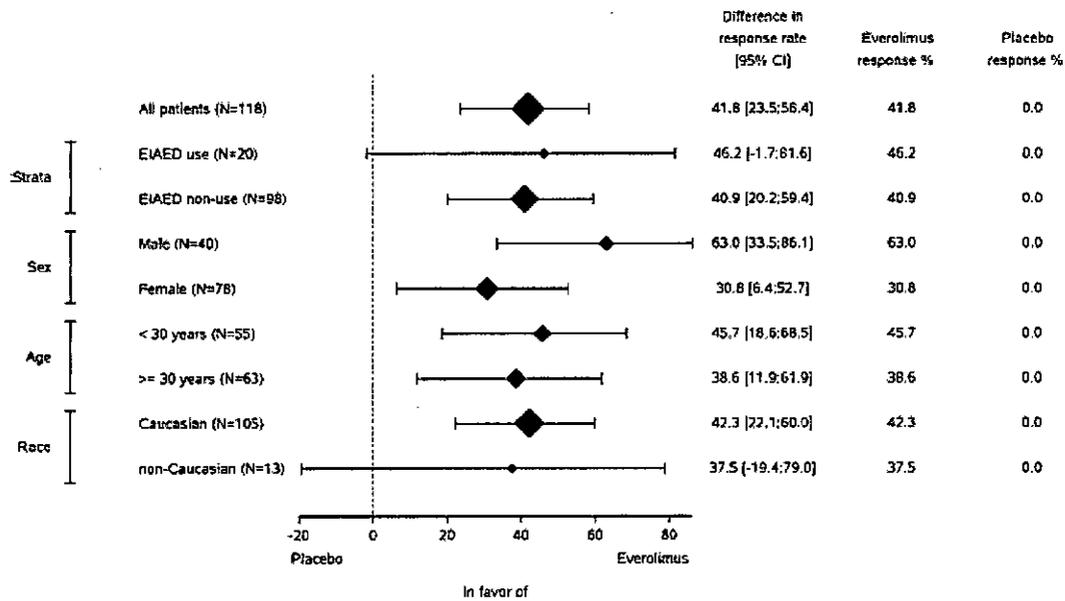
Tabla 6 EXIST-2 - Respuesta del angiomiolipoma, por subgrupos

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					

CR

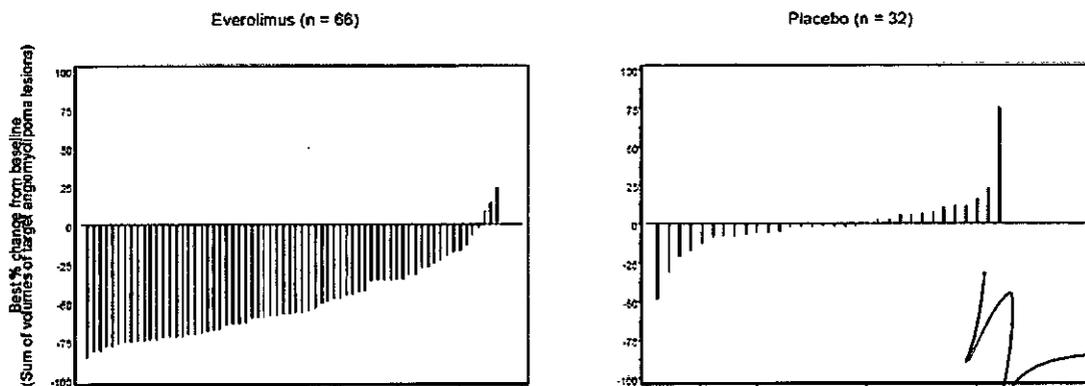
Varón	27	63,0	13	0	63,0 (33,5; 86,1)
Mujer	52	30,8	26	0	30,8 (6,4; 52,7)
Edad					
<30 años	35	45,7	20	0	45,7 (18,7; 68,5)
≥30 años	44	38,6	19	0	38,6 (11,9; 61,9)
Raza					
Blanca	71	42,3	34	0	42,3 (22,1; 60,0)
Otra	8	37,5	5	0	37,5 (-19,4; 79,0)

Figura 8 EXIST 2 Forest Plot de respuesta de angiomiolipoma por subgrupo.



Los gráficos de cascada ilustran la reducción del volumen del angiomiolipoma; 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 9 EXIST 2 Reducción de Angiomiolipoma: mejor cambio de porcentaje desde la línea basal 1,2



ca

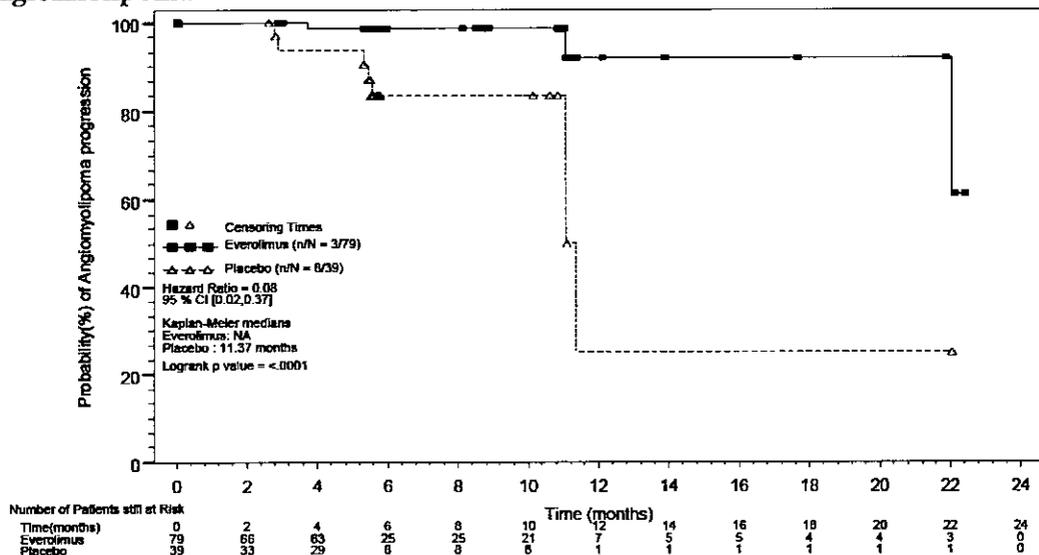
1 Por revisión de radiología central independiente

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

La reducción del tamaño del angiomiolipoma fue evidente en las primeras 12 semanas de tratamiento con Afinitor: el 75,7% de los pacientes presentaba reducciones $\geq 30\%$ y el 41,9% mostraba reducciones $\geq 50\%$ en el momento en el que se realizó la primera evaluación de los datos radiológicos (semana 12). Esta tendencia se mantuvo en sucesivas evaluaciones; a las 24 semanas, el 80,3% de los pacientes mostraba reducciones $\geq 30\%$ y el 54,9% presentaba reducciones $\geq 50\%$.

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; $p < 0,0001$). 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% de los pacientes del grupo de Afinitor® y en el 20,5% 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.

Figura 10 Kaplan-Meier plot del tiempo de progresión del angiomiolipoma



[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.

Afinitor® también produjo mejoras clínicamente importantes y estadísticamente significativas de la respuesta de las lesiones cutáneas ($p=0,0002$), con tasas de respuesta del 26,0% (IC del 95%: 16,6, 37,2) en el grupo de Afinitor® y del 0% (IC del 95%: 0,0, 9,5) en el del placebo (Ver Tabla 7).

CS

[Handwritten Signature]

8818

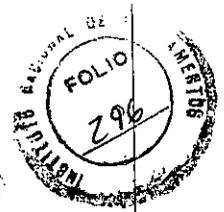


Tabla 7 EXIST-2 - Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas

	Afinitor N=77	Placebo N=37	P ¹
Tasa de respuesta de las lesiones cutáneas ^{1,2,3,4} - %	26,0	0	0,0002
IC del 95%	(16,6, 37,2)	(0,0, 9,5)	
Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas - %			
Respuesta clínica completa	0	0	
Respuesta parcial	26,0	0	
Enfermedad estable	71,4	97,3	
Enfermedad progresiva	0	0	
No valorable	2,6	2,7	

¹ Respuesta clínica completa o parcial.

² Según la evaluación de los investigadores.

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

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

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 ≥ 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.

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 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 ≥ 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 angiomiolipomas renales representativos (al menos un angiomiolipoma ≥ 1 cm de diámetro mayor). La mediana de duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 52,2 semanas (entre 24 y 89 semanas) en los pacientes del grupo de 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 8). Además, los 8 pacientes del grupo del Afinitor® que tenían signos radiológicos de hidrocefalia presentaron una disminución del volumen ventricular y ningún paciente necesitó tratamiento quirúrgico durante este estudio.

Seguimiento a largo plazo

La experiencia acumulada a largo plazo con una mediana de duración de la exposición de 127,4 semanas (intervalo de 8,1 a 176,1) demostró que la tasa de respuesta de SEGA había aumentado a 48,6 % (CI de 95 %: 39,0; 58,3).

Tabla 8 EXIST-1 - Respuesta del ASCG

	Análisis primario ³			Seguimiento a largo plazo de la eficacia ⁴
	AFINITOR N=78	Placebo N=39	P	Afinitor N=111
Análisis principal				
Tasa de respuesta del ASCG ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	48,6
IC del 95%	24,2, 46,2	0,0, 9,0		39,0; 58,3
Mejor respuesta general del ASCG - (%)				
Respuesta	34,6	0		48,6
Enfermedad estable	62,8	92,3		48,6
Progresión	0	7,7		0
No valorable	2,6	0		2,7

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

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

³ Análisis primario para el período a doble ciego

⁴ El análisis de eficacia a largo plazo incluye a pacientes que se cruzaron desde el grupo de placebo; mediana de duración de la exposición de 127,4 semanas

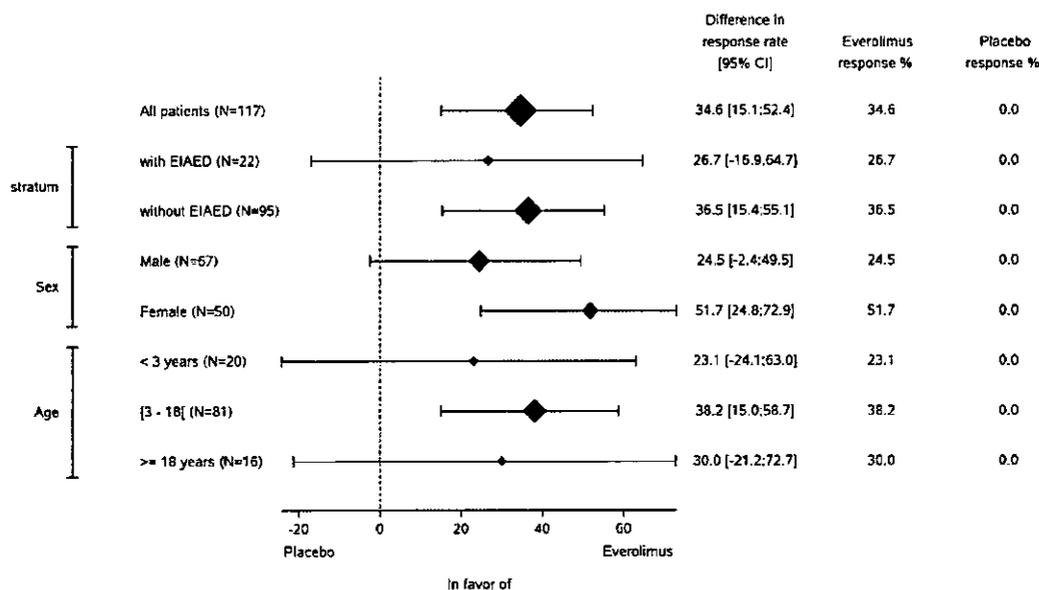
Se observaron efectos terapéuticos concordantes en todos los subgrupos evaluados (uso de AEIE frente a no uso de AEIE, sexo biológico y edad)

Tabla 9 EXIST-1 - Respuesta del ASCG por subgrupos

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)
≥18 años	10	30,0	6	0	30,0 (-21,2, 72,7)

Figura 10 EXIST-1 Forest plot de respuesta de ASCG por subgrupo



Para el análisis primario del período a doble ciego, la reducción del tamaño del ASCG fue evidente en las primeras 12 semanas de tratamiento con Afinitor®: el 73,0% de los pacientes presentaban reducciones $\geq 30\%$ y el 29,7% mostraba reducciones $\geq 50\%$ en el momento de la primera evaluación radiológica (semana 12). Esta tendencia se mantuvo en sucesivas evaluaciones; a las 24 semanas, el 78,4% de los pacientes mostraba reducciones $\geq 30\%$ y el 41,9% presentaba reducciones $\geq 50\%$.

En la población expandida de la fase de extensión del estudio posterior al cruzamiento de los pacientes que recibían placebo, una alta proporción de pacientes reportaron reducciones en el volumen del SEGA $\geq 30\%$ (67,9 % 74,3 % y 75,0 % de los pacientes, respectivamente) y $\geq 50\%$ (27,4 %, 37,1 % y 46,2 % de los pacientes, respectivamente) en las semanas 12, 24 y 48. Los resultados favorables persistían en la semana 96 y semana 144: 72,4 % y 75,9 % de los pacientes lograron una reducción $\geq 30\%$ y 47,4 y 37,9 % de los pacientes alcanzaron una reducción $\geq 50\%$ en la semana 96 y semana 144, respectivamente. La reducción con respecto al inicio en la suma de los volúmenes aparentes en la semana 12 persistió en el tiempo.

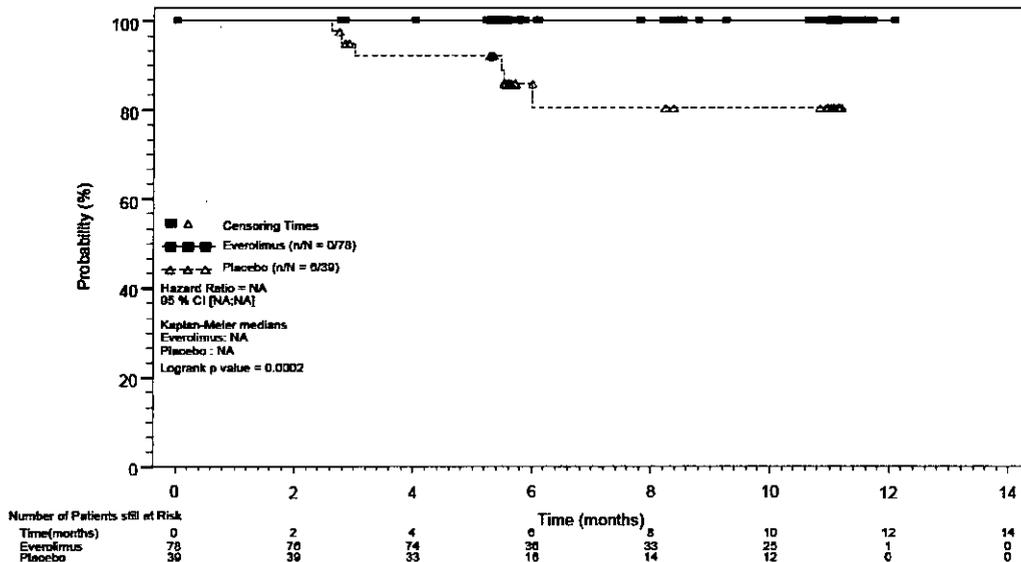
El análisis de la primera variable secundaria clave, es decir, la variación de la frecuencia de convulsiones, no fue concluyente.

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).

CM

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.

Figura 12 EXIST-1 Kaplan-Meier plot del tiempo de progresión de ASCG



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

Tabla 10 EXIST-1 - Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas

	Afinitor® N=72	Placebo N=38	p
Tasa de respuesta de las lesiones cutáneas ^{1,2,3,4} - %	41,7	10,5	0,0004
IC del 95%	(30,2, 53,9)	(2,9, 24,8)	
Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas - %			
Respuesta clínica completa	0	0	
Respuesta parcial	41,7	10,5	
Enfermedad estable	58,3	86,8	
Progresión	0	0	
No valorable	0	2,6	

¹ Respuesta clínica completa o respuesta parcial.

² Según el investigador.

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

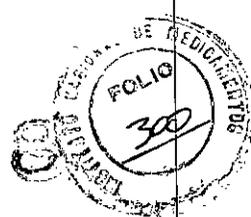
⁴ La respuesta de las lesiones cutáneas se definió como una mejoría $\geq 50\%$ del aspecto de las lesiones cutáneas según la evaluación general, realizada por el médico, de la condición clínica del paciente.

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.

Handwritten signature

88



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 era 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 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 posteriores. 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.

CS

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

8818

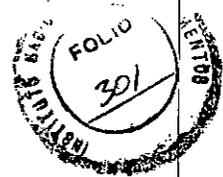


Tabla 11 C2485 – Respuesta de lesión primaria de ASCG a la terapia con Afinitor®

ASCG volumen (cm ³)	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=9
Volumen de tumor primario								
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)	1,13(0,873)
Mediana	1.74	0.84	0.93	0.84	0.94	1.12	1,02	1,17
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 - 2,91
Reducción desde la base								
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)	1,78 (1,689)
Mediana		0.63	0.83	0.85	0.71	0.71	0,83	1,64
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	-0,02 - 4,54
Porcentaje de reducción desde la base, n (%)								
≥ 50%		10 (38.5)	9 (33.3)	9 (34.6)	12 (50.0)	10 (43.5)	14 (58,3)	5 (55,6)
≥ 30%		17 (65.4)	21 (77.8)	20 (76.9)	19 (79.2)	18 (78.3)	19 (79,2)	7 (77,8)
> 0%		25 (96.2)	27 (100.0)	26 (100.0)	23 (95.8)	23 (100.0)	23 (95,8)	8 (88,9)
Sin cambio		0	0	0	0	0	1 (4,2)	0
Incremento%		1 (3.8)	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (11,1)

El análisis principal se fundaba en:

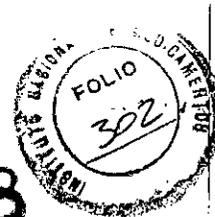
- La variación del volumen del ASCG primario según la evaluación local por los investigadores ($p < 0,001$): en el 75% de los pacientes se redujo al menos un 30% y en el 39% se redujo al menos un 50%.
- La variación del volumen total del ASCG según la evaluación independiente y centralizada ($p < 0,001$) 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 57,6 meses (intervalo: 4,7-70,5 meses).

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

8818



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_{0-24h} 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, las manifestaciones de toxicidad sistémica comprendieron la reducción del aumento ponderal y del consumo de alimentos, y el retraso en el logro de algunos hitos del desarrollo con todas las dosis; se observó una recuperación total o parcial tras suspender la administración. Con la posible excepción del efecto observado específicamente en el cristalino de las ratas (al que resultaron más sensibles los animales jóvenes), parece que no existe una diferencia significativa entre la sensibilidad de los animales jóvenes a los efectos adversos del everolimus y la de los animales adultos con dosis diarias de entre 0,5 y 5 mg/kg. No se observaron signos de toxicidad en monos jóvenes con dosis de hasta 0,5 mg/kg/día durante 4 semanas.

Los estudios de genotoxicidad en los que se investigaron variables pertinentes de genotoxicidad no evidenciaron actividad 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.

8818



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 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 m²) 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/m², 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. Se 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 "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / 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.

Ch



En la Tabla 12 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.

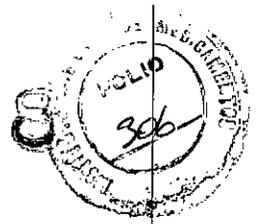
Tabla 12 Ajuste de la dosis de Afinitor® y recomendaciones de manejo de reacciones adversas al fármaco

Reacción adversa al fármaco	Intensidad ¹	Ajuste de la dosis de Afinitor® ² y recomendaciones de manejo
Neumonitis no infecciosa	Grado 1 Solo hallazgos radiográficos asintomáticos	No se requiere ajuste de la dosis. Inicie el control adecuado.
	Grado 2 Sintomático, no interfiere con AVD ³	Considere la interrupción de la terapia, descarte la posibilidad de una infección y considere el tratamiento con 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, interfiere con AVD ⁴ . O ₂ indicado	Interrumpa la terapia con Afinitor®, descarte la posibilidad de una infección y considere el tratamiento con corticosteroides hasta que los síntomas remitan a < grado 1. Considere reiniciar la terapia con Afinitor® 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®, 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	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor® en la misma dosis.

8818



Reacción adversa al fármaco	Intensidad ¹	Ajuste de la dosis de Afinitor ^{®2} y recomendaciones de manejo
	dieta modificada	Si la estomatitis reaparece en grado 2, interrumpa la dosis hasta que se recupere a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor [®] en dosis más baja. Maneje con tratamientos analgésicos bucales tópicos (por ejemplo, benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol) con o sin corticosteroides tópicos (es decir, pasta oral de triamcinolona). ⁴
	Grado 3 Sintomático, no puede comer adecuadamente o hidratarse oralmente	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor [®] en una dosis más baja. Maneje con tratamientos analgésicos bucales tópicos (es decir, benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol) con o sin corticosteroides tópicos (es decir, pasta oral de triamcinolona). ⁴
	Grado 4 Síntomas asociados con la vida en peligro Consecuencias	Interrumpa la terapia con Afinitor [®] y administre la terapia médica apropiada.
Otras toxicidades no hematológicas (excepto eventos metabólicos)	Grado 1	Si la toxicidad es tolerable, no es necesario ajustar la dosis. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado.
	Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no es necesario ajustar la dosis. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado. Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpa temporalmente la dosis hasta la recuperación ≤ a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor [®] en la misma dosis. Si la toxicidad vuelve a presentarse en grado 2, interrumpa el Afinitor [®] hasta la recuperación ≤ a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor [®] en dosis más baja.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación ≤ a grado 1. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado. Considerere-re-iniciar la terapia con Afinitor [®] en



Reacción adversa al fármaco	Intensidad ¹	Ajuste de la dosis de Afinitor ^{®2} y recomendaciones de manejo
	Grado 4	una dosis más baja. Si vuelve a aparecer toxicidad de grado 3, considerar la interrupción. Interrumpa la terapia con Afinitor [®] 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 [®] en dosis más baja. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado.
	Grado 4	Interrumpa la terapia con Afinitor [®] y administre la terapia médica apropiada.

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

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

³ Actividades de la vida diaria (AVD).

⁴ Evite el uso de agentes que contengan alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo y derivados del tomillo para el manejo de la estomatitis, ya que estos pueden agravar las úlceras bucales.

Inhibidores moderados del CYP3A4/ glucoproteína P (PgP):

Usar con cautela en caso de administrar Afinitor[®] combinado con inhibidores moderados del CYP3A4 / PgP. Si el paciente requiere la coadministración de estas medicaciones, se debe reducir la dosis de Afinitor[®] 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 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[®] se incremente. La dosis de Afinitor[®] 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® 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 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® (basado en datos farmacocinéticos), usando incrementos de 5 mg o menos. La dosis de Afinitor® 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.

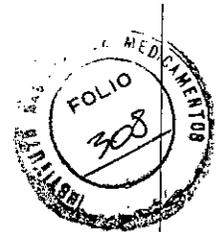
Si el uso de inductores potentes del CYP3A4 es discontinuado, considere un período de depuración de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desinducción de la enzima), antes de que la dosis de Afinitor® sea retornada a la prescripta antes de la iniciación de dicho inductor (ver “PRECAUCIONES” e “Interacciones”).

TSC con ASCG: Los pacientes que estén recibiendo también inductores potentes del 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 m².
 - 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 "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES")

Insuficiencia renal

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES")

Insuficiencia hepática

- **Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático, carcinoma de células renales avanzado y TSC con angiomiolipoma renal**
- Insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) – dosis recomendada de 7.5 mg diarios
- Insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) – dosis recomendada de 5 mg diarios, la dosis puede ser reducida a 2,5 mg si no es bien tolerado.
- Insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) – no recomendado. Si los beneficios deseados superan los riesgos, no se debe exceder de una dosis de 2.5 mg diarios

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

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

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

[Handwritten initials]

8818



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").

CS

8818



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 "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION"). 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 13).

Infecciones

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

Vigilancia y análisis de laboratorio

Función renal

Se han notificado elevaciones de creatinina sérica y proteinuria, usualmente leves, y 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

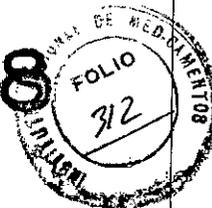
Se ha comunicado hiperglucemia en pacientes tomando Afinitor® (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Se aconseja la vigilancia de la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Afinitor® y periódicamente durante el mismo. Un seguimiento más frecuente se recomienda cuando Afinitor® se co-administra 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 farmacológicas

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

Insuficiencia hepática

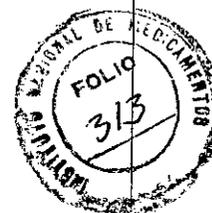
La exposición a everolimus fue incrementada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (clase C de Child-Pugh) (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

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 de origen pancreático o carcinoma de células renales avanzado con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) o TSC con angiomiolipoma renal, salvo que el beneficio potencial supere el riesgo (ver "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.



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

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 rifabutin) 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam y un 30% de incremento en ABC (0-inf) de midazolam mientras que la proporción metabólica de ABC (0-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 $C_{m\acute{i}n}$ 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 $C_{m\acute{i}n}$ 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

Ch



combinación. No es probable que el incremento en los niveles de exemestane tenga un impacto sobre la eficacia o seguridad.

Vacunas

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 antirubeólica, 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.

Mujeres en edad de procrear

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

Fertilidad

El potencial de everolimus para causar infertilidad en pacientes hombres y mujeres es desconocido. Sin embargo, se han observado en pacientes femeninos irregularidades menstruales, amenorrea secundaria, y desequilibrio asociado de hormona luteinizante (LH) / hormona estimulante del folículo (FSH).

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático, carcinoma de células renales avanzado y carcinoma de células renales avanzado

Oncología - Resumen del perfil de seguridad:

La información sobre reacciones adversas se basa principalmente en datos de seguridad agrupados en pacientes que recibieron Afinitor® (N=2470) en estudios clínicos incluidos estudios de Fase II y III, aleatorizados, con doble enmascaramiento y

placebo - o comparador activo- controlados, que están relacionadas con las indicaciones aprobadas.

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

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

Resumen tabulado de reacciones adversas obtenidas de los estudios clínicos en oncología

La Tabla 13 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en el análisis agrupado de seguridad.

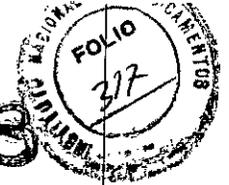
Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de frecuencia. Además, para clasificar cada reacción adversa en la correspondiente categoría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

Tabla 13 Reacciones adversas reportadas de ensayos de oncología

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infecciones ^a
Desórdenes de la sangre y el sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia,
Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
Poco frecuentes	Pancitopenia
Rara	Aplasia eritrocitaria pura
Desórdenes del sistema inmune	
Infrecuente	Hipersensibilidad
Desórdenes del metabolismo y nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipocalcemia, deshidratación
Desórdenes psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Desórdenes del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Disgeusia, cefaleas

ON

8818



Poco frecuentes	Ageusia
Desórdenes cardíacos	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva
Desórdenes vasculares	
Frecuentes	Hemorragia ^b , hipertensión,
Poco frecuentes	Trombosis venosa profunda
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Neumonitis ^c , epistaxis,
Frecuentes	tos, disnea
Poco frecuentes	Hemoptisis, embolismo pulmonar.
Rara	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Desórdenes gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^d , diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, boca seca, dolor abdominal, dolor oral, dispepsia, disfagia
Desórdenes de la piel y los tejidos subcutáneos	
Muy frecuentes	Urticaria, prurito
Frecuentes	Piel seca, desórdenes en uñas, acné, eritema, síndrome de mano-pie ^e
Rara	Angioedema
Desórdenes musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos	
Frecuentes	Artralgia
Desórdenes renal y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria, insuficiencia renal
Poco frecuentes	Orina diaria aumentada, insuficiencia renal aguda
Desórdenes del sistema reproductivo y mamarios	
Frecuente	Menstruación irregular
Poco frecuentes	Amenorrea
Desórdenes generales y del sitio de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico
Frecuentes	Pirexia, inflamación de mucosas
Poco frecuentes	Dolor de pecho no-cardíaco
Rara	Insuficiente cicatrización de heridas
Pruebas complementarias	
Muy frecuentes	Descenso de peso
Frecuentes	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de creatinina en sangre
<p>^aIncluye todas las reacciones dentro de las 'infecciones e infestaciones de' clasificación de sistemas de órganos, incluyendo: neumonía común; y poco frecuentes: herpes zoster, infecciones y casos aislados de infecciones oportunistas (por ejemplo, la aspergilosis, candidiasis y hepatitis B).^f</p> <p>^cIncluye frecuentes: neumonía, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar; y raras: alveolitis, hemorragia alveolar pulmonar y toxicidad pulmonar.</p> <p>^dIncluye muy frecuentes: estomatitis; frecuentes: estomatitis aftosa, ulceración de boca y lengua; poco</p>	

8818



frecuentes: glositis, glosodinia.

*Reportado como palmo-plantar síndrome de eritrodisestesia,

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

Anomalías de laboratorio importantes.

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

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 (todas frecuentes).

Complejo de esclerosis tuberosa (TSC)

Resumen del perfil de seguridad

La información sobre las reacciones adversas medicamentosas (ADR) 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

Tabla 14 Datos de seguridad agrupados de Afinitor® en estudios de TSC

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

¹ 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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11.521
Apoderado

CV

8818



agrupados son (en orden decreciente): estomatitis, amenorrea, infecciones del tracto respiratorio superior, hipercolesterolemia, nasofaringitis, acné, irregularidad menstrual, sinusitis y neumonía.

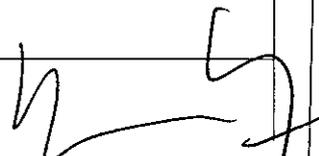
Las reacciones adversas más frecuentes grado 3/4 (incidencia $\geq 1/100$ a $<1/10$, sospechadas de estar relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron estomatitis, amenorrea, neumonía, neutropenia, pirexia y la gastroenteritis viral.

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

La tabla 15 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). 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 ($\geq 1/1,000$ y $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), muy raras ($<1/10,000$), 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 15 Reacciones adversas reportadas de los ensayos clínicos de TSC

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, neumonía
Frecuentes	Otitis media, infección del tracto urinario, faringitis, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis viral, gingivitis
Poco frecuentes	Herpes zoster, bronquitis viral
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia,
Desórdenes del sistema inmune	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Desórdenes del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	Hipercolesterolemia
Frecuentes	Hiperlipidemia, disminución del apetito, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia
Desórdenes Psiquiátricos	
Frecuente	Insomnio
Poco frecuentes	Agresión
Desórdenes del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefaleas, disgeusia
Desórdenes vasculares	
Frecuentes	Hipertensión, linfedema
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Tos, epistaxis
Poco frecuentes	Neumonitis
Desórdenes gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^a


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

CV



Frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor oral, flatulencias, constipación, gastritis
Desórdenes de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Muy frecuente	Acné
Frecuentes	Urticaria ^b , dermatitis acneiforme, piel seca
Poco frecuente	Angiodema
Desórdenes renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria
Desórdenes del sistema reproductivo y mamarios	
Muy frecuentes	Amenorrea ^c , menstruación irregular ^c
Frecuentes	Hemorragia vaginal, menorragia, quiste ovárico, retraso en la menstruación ^c
Desórdenes generales y del sitio de administración	
Frecuentes	Fatiga, pirexia, irritabilidad
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
^a Incluye muy frecuentes estomatitis, : ulceración de la boca; frecuentes: estomatitis aftosa; poco frecuentes: dolor gingival, glositis, úlcera labial.	
^b Incluye frecuentes: erupción cutánea; erupción cutánea eritematosa; poco frecuentes: eritema, erupción macular, erupción maculopapular, erupción generalizada.	
^c La frecuencia está basada en la cantidad de mujeres de 10 a 55 años de edad incluidas en el agrupamiento de seguridad	

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 las células blancas de la sangre, disminución de neutrófilos, disminución de los linfocitos y disminución del recuento de plaquetas.
- s Bioquímicas: aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la AST, aumento de la ALT, disminución del fosfato, aumento de la fosfatasa alcalina, disminución del potasio y aumento de la glucosa (en ayunas).

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

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

04

8818



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos y reportes espontáneos de post-comercialización, everolimus se ha 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 episodios 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.

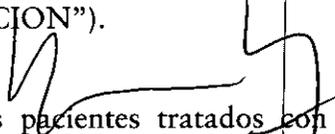
En EXIST-1, el carácter general, el tipo y frecuencia de ADRs a través de los grupos de edad evaluados fueron similares, con la excepción de una mayor incidencia de ADRs enfermedades infecciosas por paciente, en pacientes <3 años de edad. Un total de 2 de los 13 pacientes (15,4%) <3 años de edad tenían al menos una ADR grave debido a una infección, en comparación con 0 de 7 pacientes (0%) tratados con placebo. Ninguno de los pacientes en cualquier grupo de edad suspendido Afinitor® debido a la infección.

En el Estudio CRAD001C2485, la frecuencia de ADRs a través de los grupos de edad fue generalmente similar. Los efectos a largo plazo de Afinitor® en el crecimiento y desarrollo puberal se desconocen.

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 agrupados, el 35% de los pacientes tratados con Afinitor® eran \geq 65 años de edad.


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



El número de pacientes con un ADR que provocaron la interrupción del tratamiento con Afinitor® fue superior en los pacientes ≥ 65 años de edad (19% 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.

“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 28, 30, 56, 60, 90 y 120 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 Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 28/05/2014

Tracking number: 2014-PSB/GLC-0690-s

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