



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-9961-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 15 de Septiembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-0000-005005-17-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005005-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

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

Por ello:

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

**DISPONE:**

**ARTICULO 1º.** – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AFINITOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EVEROLIMUS 2,5 mg – 5 mg – 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT.

**ARTICULO 2º.** – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.219, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

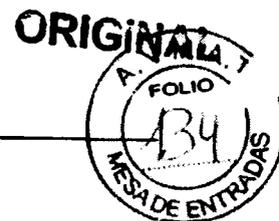
**ARTICULO 3º.** - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005005-17-5**

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2017.09.15 09:31:09 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI7  
30715117584  
Date: 2017.09.15 09:31:13 -0300'



## **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.

### **ACCIÓN TERAPEUTICA**

Inhibidor de protein quinasa. Cód. ATC: L01XE10

### **INDICACIONES**

Afinitor® comprimidos está indicado:

- Para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
- Para el tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado con esclerosis tuberosa (ET) que requiere intervención terapéutica, pero no es candidato para la resección quirúrgica curativa.  
La efectividad de Afinitor® se basa en un análisis del cambio del volumen de SEGA. No se ha demostrado beneficio clínico tal como la mejora en los síntomas relacionados.
- Para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático (PNET) progresados en pacientes con enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica.  
La seguridad y eficacia de Afinitor® en el tratamiento de pacientes con tumores carcinoides no han sido establecidas.
- Para el tratamiento para el cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivo, HER2 /neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres posmenopáusicas sin enfermedad visceral sintomática luego de la recurrencia o

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



progresión después de un tratamiento con un inhibidor de aromatasas no esteroideo.

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

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

### Mecanismo de acción (MA)

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

La señalización mTORC1 se efectúa a través de la modulación de la fosforilación de efectores corriente abajo, de los cuales los mejores caracterizados son los reguladores de la traducción la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión al factor de iniciación eucariota 4E (4E-BP). La interrupción de la función de S6K1 y 4E-BP1, como consecuencia de la inhibición mTORC1, interfiere con la traducción de los ARNm que codifican las proteínas fundamentales involucradas en la regulación del ciclo celular, la glucólisis y la adaptación a las condiciones de oxígeno bajas (hipoxia). Esto inhibe el crecimiento del tumor y la expresión de los factores inducibles por hipoxia (por ejemplo, factores de transcripción HIF-1); esto último resulta en la reducción de expresión de factores implicados en la potenciación de procesos angiogénicos tumorales (por ejemplo el factor de crecimiento endotelial vascular VEGF) en múltiples tumores como el RCC y angiomiolipoma). Dos reguladores primarios de la señalización de mTORC1 son los supresores de los oncogenes de los complejos de esclerosis tuberosa 1 y 2 (TSC1, TSC2). La pérdida o inactivación de TSC1 o de TSC2 conduce a niveles de rheb-GTP elevados, una GTPasa de la familia ras, que interactúa con el complejo mTORC1 para provocar su activación. La activación de mTORC1 conduce a una cascada de señalización de quinasa corriente abajo, incluyendo la activación de la S6K1. Un sustrato del complejo mTOR 1 (mTORC1), S6K1 fosforila el receptor del estrógeno, que es responsable de la activación del receptor del ligando independiente.

Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y de la proliferación de las células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y vasos sanguíneos asociados a células del músculo liso. Acorde con el papel regulador central de mTORC1, se ha demostrado que everolimus reduce la proliferación de células tumorales, la glucólisis y la angiogénesis en los tumores sólidos *in vivo*, y por lo tanto proporciona dos mecanismos independientes para inhibir el crecimiento tumoral: la actividad celular antitumoral directa y la inhibición de la compartimiento del estroma tumoral.

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



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 e inhibidores de la aromatasas, aumenta la actividad anti-tumoral de everolimus de forma sinérgica. En células de cáncer de mama, la resistencia a AI debido a la activación de Akt puede ser revertido por la administración con everolimus.

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

Se encontró una correlación moderada entre la disminución de la fosforilación de 4E-BP1 (P4E-BP1) en el tejido tumoral y la  $C_{min}$  media de everolimus en estado de equilibrio en la sangre después de la administración diaria de 5 o 10 mg de everolimus. Otros datos sugieren que la inhibición de la fosforilación de la quinasa S6 es muy sensible a la inhibición de mTOR con everolimus. La inhibición de la fosforilación de e1F-4G fue completa en todos los valores de  $C_{min}$  después de la dosis diaria de 10 mg.

Una tendencia sugerente de una supervivencia libre de progresión más larga con una  $C_{min}$  de everolimus con mayor tiempo normalizado (definida como (área bajo la curva de  $C_{min}$ -tiempo desde el inicio de estudio a la hora del evento) / (tiempo desde el comienzo del estudio al evento)) fue evidente en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (pNET, cociente de riesgo 0,73; IC del 95%: 0,50 a 1,08) y en pacientes con tumor carcinoide avanzado (cociente de riesgo 0,66; IC del 95% 0.40 a 1,08). La  $C_{min}$  de everolimus impactó sobre la probabilidad de la reducción del tamaño del tumor ( $p < 0,001$ ) con un odds ratio de 1,62 y 1,46, respectivamente, para un cambio en la exposición de 5 ng/ml a 10 ng/ml en pacientes con pNET avanzado y en pacientes con tumor carcinoide avanzado.

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

### 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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



máxima en un 54%; las comidas bajas en grasas redujeron el ABC un 32% y la  $C_{máx}$  un 42%.

### ***Distribución***

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

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

### ***Biotransformación / Metabolismo***

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

### ***Eliminación***

No se han efectuado estudios de excreción específicos en pacientes oncológicos, pero se tienen datos procedentes de trasplantes. Tras la administración de una dosis única de everolimus radioactivo combinado con ciclosporina, el 80% de la radioactividad se recuperó en las heces y el 5%, en la orina. No se detectó compuesto inalterado en la orina ni en las heces.

### ***Farmacocinética en el estado de equilibrio***

Tras la administración de Afinitor® comprimidos a pacientes con tumores sólidos avanzados, el  $ABC_{0-t}$  de equilibrio fue proporcional a la dosis con la pauta diaria en la gama de concentraciones de 5 a 10 mg. El estado de equilibrio se alcanzó en dos semanas. La  $C_{máx}$  es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg diarios. El  $t_{máx}$  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.

### ***Población de pacientes especiales***

#### **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 ABC 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

Novartis Argentina S.A.  
Folio 2017-1636298-APN-DERM#ANMAT 4  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



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 ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia hepática (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “PRECAUCIONES”).

#### Pacientes con insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético poblacional de 170 pacientes con cáncer avanzado, no se detectó ningún efecto significativo de la depuración de creatinina (25 – 178 mL/min) sobre la depuración oral de everolimus (CL/F). En los receptores de un trasplante, la insuficiencia renal (depuración de creatinina: 11 – 107 mL/min) posterior al trasplante no alteró la farmacocinética de everolimus.

#### Pacientes menores de 18 años

No está indicado el uso de Afinitor® en niños con cáncer (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”) o en pacientes pediátricos con TSC con angiomiolipoma renal.

En pacientes con TSC con SEGA recibiendo Afinitor®, la  $C_{min}$  de everolimus fue aproximadamente proporcional a la dosis en un rango de dosis de 1,35 mg/m<sup>2</sup> a 14,4 mg/m<sup>2</sup>.

En pacientes con TSC con SEGA recibiendo Afinitor®, la media geométrica de  $C_{min}$  para everolimus normalizada a una dosis de mg/m<sup>2</sup> en pacientes <10 años de edad y 10-18 años fueron estadísticamente menores que la dosis observada en adultos (> 18 años de edad), sugiriendo que el clearance de everolimus fue mayor en pacientes más jóvenes.

#### Pacientes de 65 años o mayores

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.

#### Estudios clínicos

##### *Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos*

BOLERO-2 (Estudio CRAD001Y2301) un estudio aleatorio, doble ciego, multicéntrico de Fase III de Afinitor® + Exemestano vs. Placebo + Exemestano 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 aleatorizadas en una relación de 2:1 para recibir Everolimus/Placebo (10mg día), en adición a exemestano (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

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

terapia hormonal previa fue definida como (1) beneficio clínico documentado (respuesta completa [CR], respuesta parcial [PR], enfermedad estable  $\geq$ -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) + exemestano (25mg diarios) (n=485) o rama de placebo + exemestano (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 + exemestano no cruzaron al grupo de everolimus en el momento de la progresión.

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

Los análisis de PFS basados en evaluación radiológica central independiente fueron de soporte y mostraron una prolongación 2,6 veces mayor en la mediana de la supervivencia 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 grupo de tratamiento de everolimus + exemestano vs. 1,7% (95% CI: 0,5-4,2) en el grupo de placebo + exemestano (p<0,0001 para la comparación entre ramas). La tasa de beneficio clínico para everolimus + exemestano fue de 51,3% vs. 26,4% en el grupo control; p<0,0001 (ver tabla 1).

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

Análisis	Afinitor® N = 485	Placebo® N = 239	Tasa de riesgo	Valor P
<b>Supervivencia libre de progresión mediana (meses, 95% CI)</b>				
Revisión radiológica del investigador	7,82 (6,93 a 8,48)	3,19 (2,76 a 4,14)	0,45 (0,38 a 0,54)	<0,0001
Revisión	11,01	4,14	0,38	<0,0001





Análisis	Afinitor <sup>®a</sup> N = 485	Placebo <sup>a</sup> N = 239	Tasa de riesgo	Valor P
radiológica independiente	(9,66 a 15,01)	(2,89 a 5,55)	(0,31 a 0,48)	
<b>Mejor respuesta global (% , 95% CI)</b>				
Tasa de respuesta objetiva (ORR) <sup>b</sup>	12,6% (9,8 a 15,9)	1,7% (0,5 a 4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>c</sup>
Tasa de beneficio clínico (CBR) <sup>c</sup>	51,3% (46,8 a 55,9)	26,4% (20,9 a 32,4)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Más exemestano

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

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

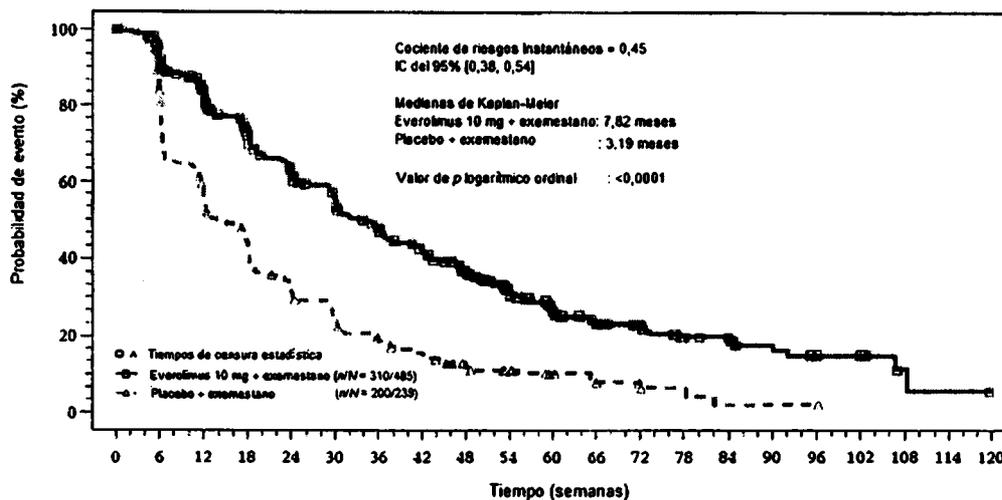
<sup>d</sup> No aplica.

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

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

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

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



Número de pacientes todavía en riesgo

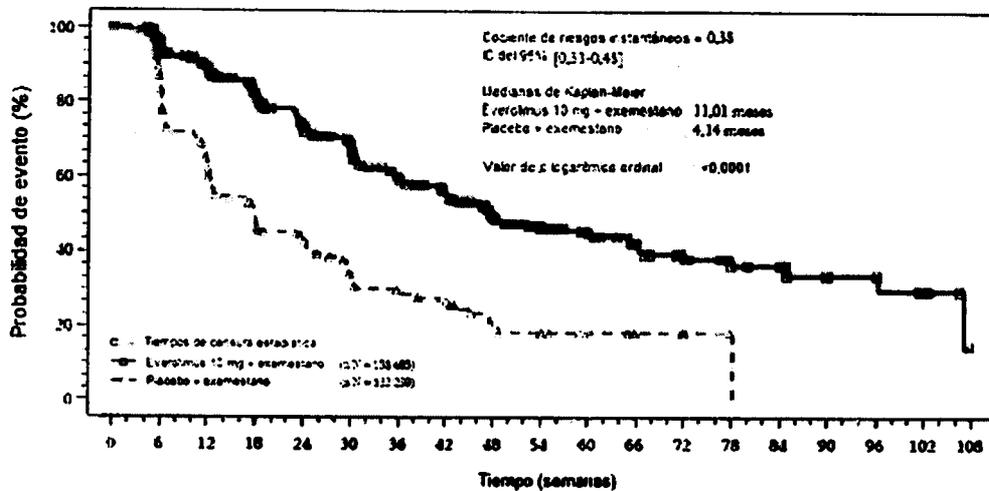
Tiempo (semanas)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	
Everolimus	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	64	39	24	22	13	10	8	2	1	0		
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0	

El valor de p unilateral se obtiene mediante una prueba del orden logarítmico (log-rank), estratificada en función de la sensibilidad a una hormonoterapia previa y la presencia de metástasis vícerales según el sistema de respuesta interactiva RRS.

IF-2017-1837033-AR-PRN-DESA-ANMAT  
 Nov 2018  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico M. 11521  
 página 13 de 120



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

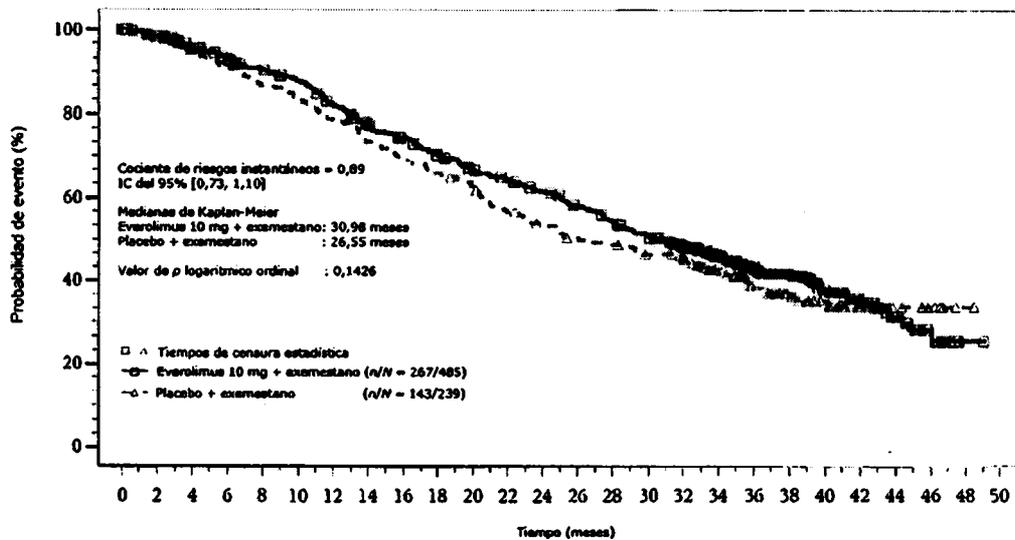


Número de pacientes todavía en riesgo

Tiempo (semanas)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108
Everolimus	485	427	358	292	239	211	186	146	106	77	52	42	32	21	16	11	7	5	0
Placebo	339	279	214	176	146	110	81	57	38	22	16	11	6	4	2	2	0	0	0

El valor de  $p$  unilateral se obtiene mediante una prueba del orden logarítmico (log-rank), estratificada en función de la sensibilidad a una hormonoterapia previa y la presencia de metástasis viscerales según el sistema de respuesta interactiva ORS

Figura 3 BOLERO-2 - Curvas de Kaplan-Meier para Supervivencia global (Análisis completo)



Número de pacientes todavía en riesgo

Tiempo (meses)	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	339	332	320	311	301	294	282	270	262	253	245	230	220	213	209	202	198	177	156	141	128	118	8	5	1	0

El valor de  $p$  unilateral se obtiene mediante una prueba del orden logarítmico (log-rank), estratificada en función de la sensibilidad a una hormonoterapia previa y la presencia de metástasis viscerales según el sistema de respuesta interactiva ORS.





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 + exemestano con un *Hazard ratio* vs. placebo + exemestano entre 0,25 y 0,62 (ver Tabla 2). Los análisis de subgrupos demostraron un efecto de tratamiento homogéneo y consistente independientemente de la sensibilidad a la terapia hormonal previa y a la presencia de metástasis visceral, y entre los subgrupos de mayor pronóstico y demográficos.

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

	N	Everolimus + exemestano	Placebo + exemestano	+ HR <sup>1</sup>	95% CI
	Mediana de PFS (meses)				
<b>Sensibilidad a terapia hormonal previa</b>					
No	114	6,83	2,83	0,55	0,35; 0,84
Si	610	8,05	3,94	0,43	0,35; 0,53
<b>Presencia de metástasis visceral</b>					
No	318	9,86	4,21	0,41	0,31; 0,55
Si	406	6,83	2,76	0,47	0,37; 0,60
<b>Edad</b>					
< 65 años	449	8,31	2,92	0,38	0,30; 0,47
≥ 65 años	275	6,83	4,01	0,59	0,43; 0,80
<b>Region</b>					
Asia	137	8,48	4,14	0,60	0,40; 0,92
Europa	275	7,16	2,83	0,45	0,34; 0,61
América del Norte	274	8,41	2,96	0,38	0,28 0,51
Otro	38	4,53	1,48	0,40	0,19; 0,87
<b>Japón</b>					
Japoneses	106	8,54	4,17	0,58	0,36; 0,94
No Japoneses	618	7,16	2,83	0,42	0,35; 0,51
<b>Quimioterapia previa</b>					
No	231	6,97	3,45	0,53	0,39; 0,73
Si	493	8,18	3,19	0,41	0,33; 0,52
<b>Lesiones óseas al ingreso</b>					
No	573	6,90	2,83	0,48	0,39; 0,58
Si	151	12,88	5,29	0,33	0,21; 0,53
<b>PS basal</b>					
0	435	8,25	4,11	0,48	0,38; 0,60
1 ó 2	274	6,93	2,76	0,39	0,29; 0,52
<b>Receptores Hormonales</b>					





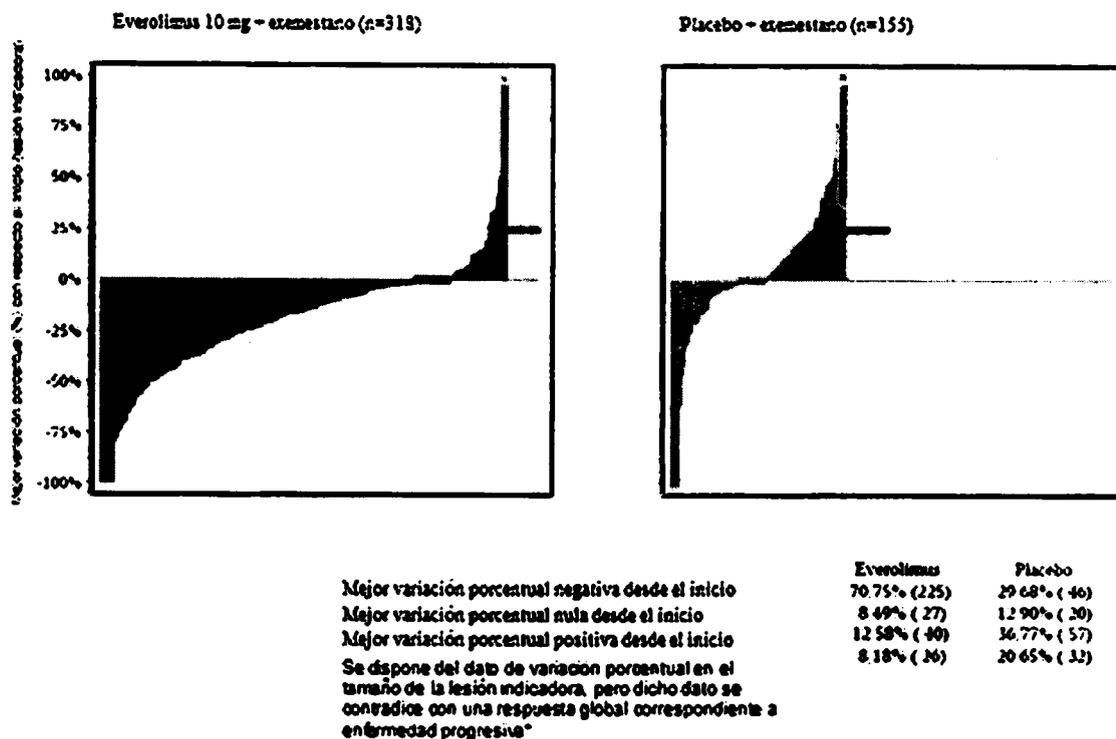
	N	Everolimus + exemestano	Placebo + exemestano	+ HR <sup>1</sup>	95% CI
	Mediana de PFS (meses)				
Negativo	184	6,93	2,83	0,51	0,36; 0,73
Positivo	523	8,08	3,32	0,41	0,33; 0,51
<b>Raza</b>					
Asiáticos	143	8,48	4,14	0,62	0,41; 0,94
Caucásicos	547	7,36	2,96	0,42	0,34; 0,51
Otros	34	6,93	1,41	0,25	0,10;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

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

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 grupo de everolimus + exemestano experimentaron una reducción tumoral vs. 29,7% para placebo + exemestano (ver Figura 4).

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

**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 grupos de tratamiento en términos de deterioro de ECOG PS ( $\geq 1$ ) y las medianas de los tiempos hasta el deterioro ( $\geq 5\%$ ) de los puntajes de dominio de QLQ-C30.

#### Efectos en tejido óseo

No hay datos a largo plazo del efecto de everolimus en el tejido óseo. Los datos comparativos obtenidos de BOLERO-2 mostraron una mejoría en los marcadores séricos óseo durante las primeras 12 semanas de tratamiento, demostrando una mejoría a nivel óseo.

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

El estudio RADIANT-3 (CRAD001C2324), un ensayo de Fase III, aleatorizado, con doble ciego y multicéntrico, de comparación entre Afinitor® junto con un tratamiento complementario óptimo (TCO) y el placebo más el mismo TCO 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 supervivencia 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 del 95%:0,27-0,45;  $p < 0,0001$ )

En el estudio RADIANT-3 participaron pacientes con pNET avanzados que habían sufrido progresión tumoral en los 12 meses precedentes. Se estratificó a los pacientes según si habían recibido o no quimioterapia citotóxica previa y según al estado funcional de la OMS (0 contra 1 y 2). Como parte del tratamiento complementario óptimo se admitió el uso de análogos de la somostatina.

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



El criterio principal de valoración del ensayo fue la supervivencia 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 supervivencia 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 supervivencia libre de progresión**

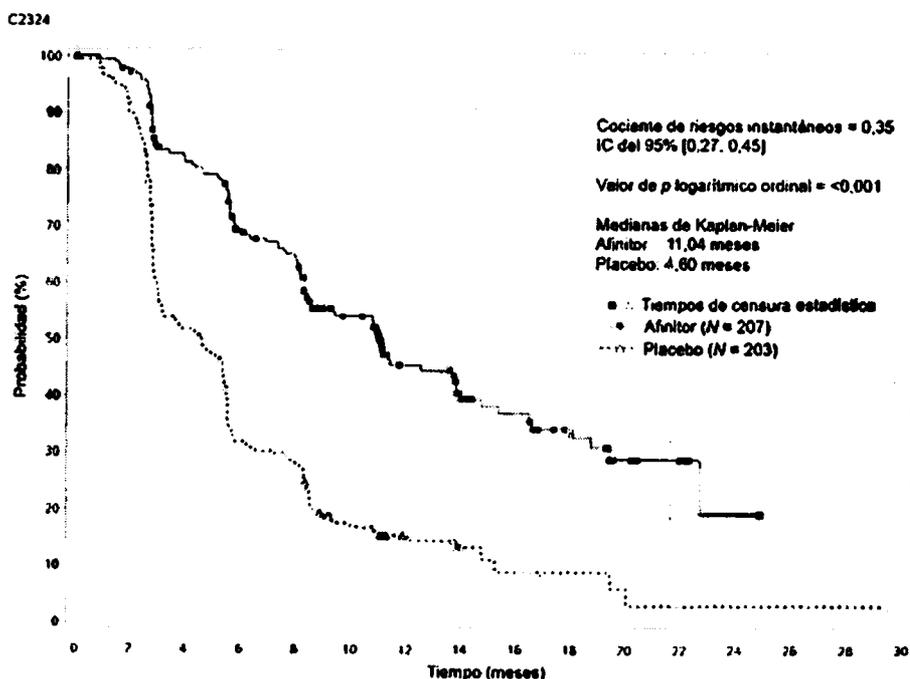
Análisis	N	Afinitor® n=207	Placebo n=203	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p <sup>b</sup>
	410	Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC del 95%)			
Examen radiológico efectuado por el investigador		11,04 (8,41-13,86)	4,60 (3,06-5,39)	0,35 (0,27-0,45)	<0,0001
Examen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

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

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

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

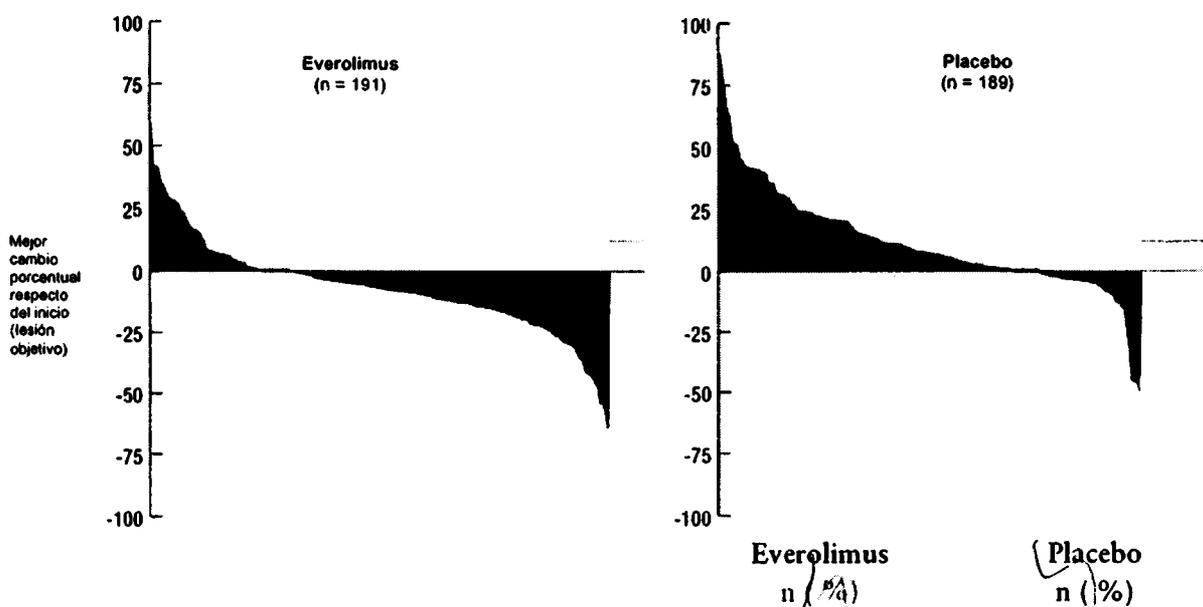
Figura 5 RADIANT-3-Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión



Las tasas de supervivencia libre de progresión a los 18 meses fueron del 34,2% en el grupo de Afinitor® y del 8,9% en el del placebo.

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

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



IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



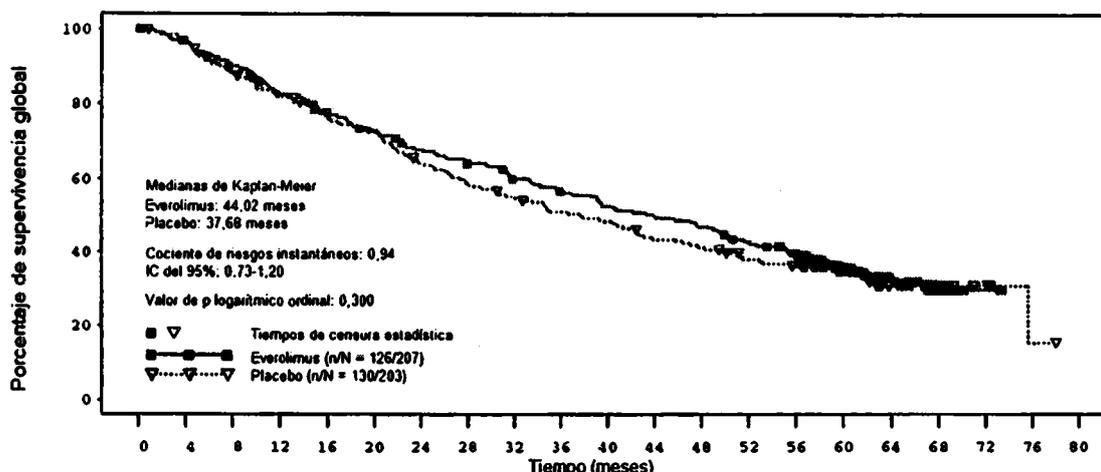
Disminución en el mejor cambio porcentual respecto al basal	123 (64,4 %)	39 (20,6 %)
Cambio nulo en el mejor cambio porcentual respecto al basal	11 (5,8 %)	10 (5,3 %)
Aumento en el mejor cambio porcentual respecto al basal	43 (22,5 %)	112 (59,3 %)
Cambio porcentual en la lesión objetivo disponible, pero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

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

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



Pacientes que siguen en riesgo																					
Tiempo (meses)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80
Everolimus	207	194	181	163	152	142	130	122	112	105	97	93	87	77	67	39	22	10	2	0	0
Placebo	203	195	175	162	150	140	123	113	104	96	91	81	77	68	64	45	25	10	6	1	0

El estudio RADIANT-4 (estudio CRAD001T2302), un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de Fase III de Afinitor® junto con un tratamiento complementario óptimo (TCO) en comparación con el placebo junto con un tratamiento complementario óptimo, se realizó en pacientes con tumores neuroendocrinos no funcionales avanzados (NET) de origen gastrointestinal o pulmonar sin historial de síntomas relacionados con el síndrome carcinoide ni síntomas activos del mismo. La aleatorización se estratificó según el uso

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT  
 Novartis Argentina S.A.  
 Firm: Sergio Imirtzian  
 Gle. de Asuntos Regulatorios  
 Página 25 de 120  
 Apoderado

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

anterior del análogo de somatostatina (SSA), el origen del tumor y el grado de actividad conforme a la OMS.

El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólido (RECIST modificados, versión 1.0), con base en la evaluación radiológica independiente. El análisis complementario de PFS se basó en la revisión del investigador local.

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

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

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

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

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

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

Análisis	N	Afinitor® N = 205	Placebo N = 97	Coefficiente de riesgos (CI del 95%)	Valor p <sup>a</sup>
	302	Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (CI del 95%)			
Revisión radiológica independiente		11,01 (9,2 a 13,3)	3,91 (3,6 a 7,4)	0,48 (0,35 a 0,67)	<0,0001
Revisión radiológica del investigador		13,96 (11,2 a 17,7)	5,45 (3,7 a 7,4)	0,39 (0,28 a 0,54)	<0,0001

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

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

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

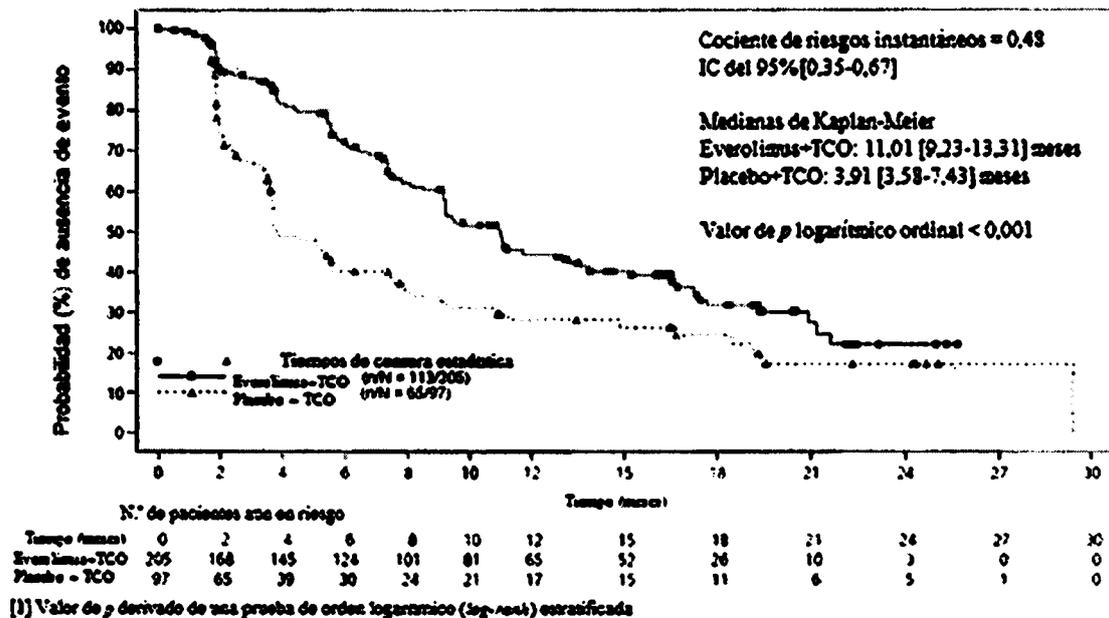
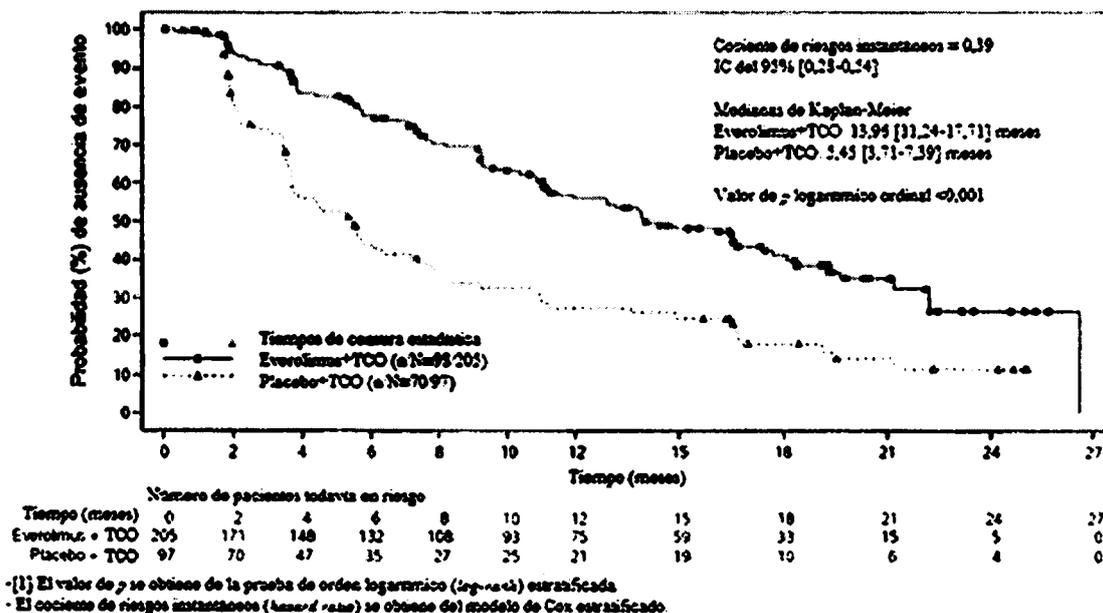


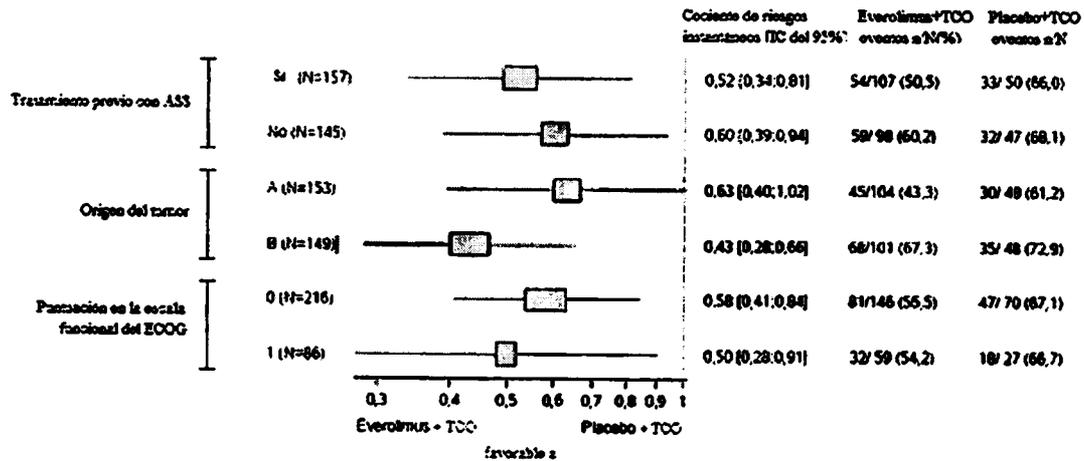
Figura 9 RADIANT-4: Curvas de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica del investigador)



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

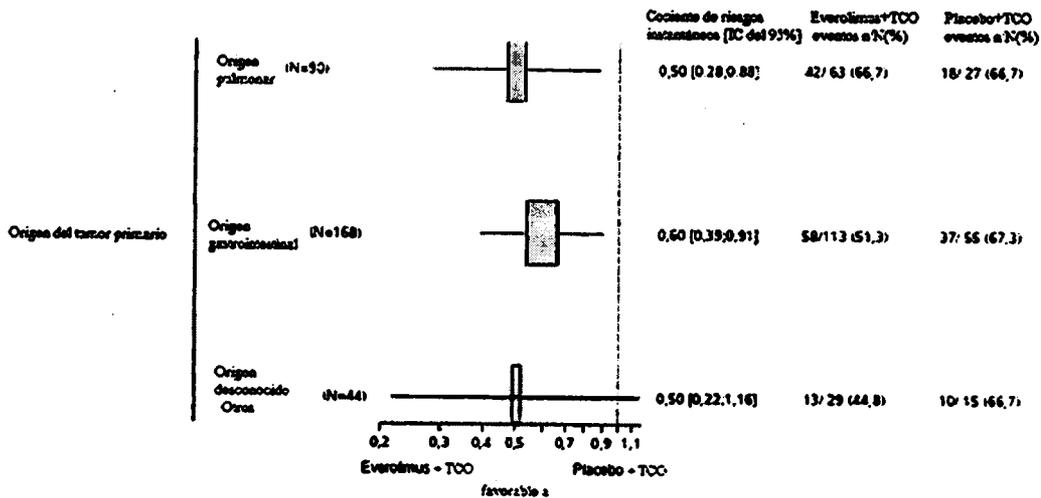
IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

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



- Cociente de riesgo instantáneo (hazard ratio) obtenido de un modelo de Cox no estratificado
- El estrato de pacientes tratados previamente con antiEGFR de la sorcitostatina (ASS) se define como el de aquellos pacientes que recibieron ASS de forma continuada durante 12 semanas o más en cualquier momento anterior a la inclusión en el estudio.
- En cuanto al origen del tumor, los estratos son A para tumores originados en el estómago, el ciego, el yeyuno, el duodeno, el duodeno, y tumores de origen desconocido, y B para tumores originados, en los pulmones, el estómago, el recto y el colon (salvo el ciego).
- Los factores de estratificación son los proporcionados por el sistema de respuesta interactiva.

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



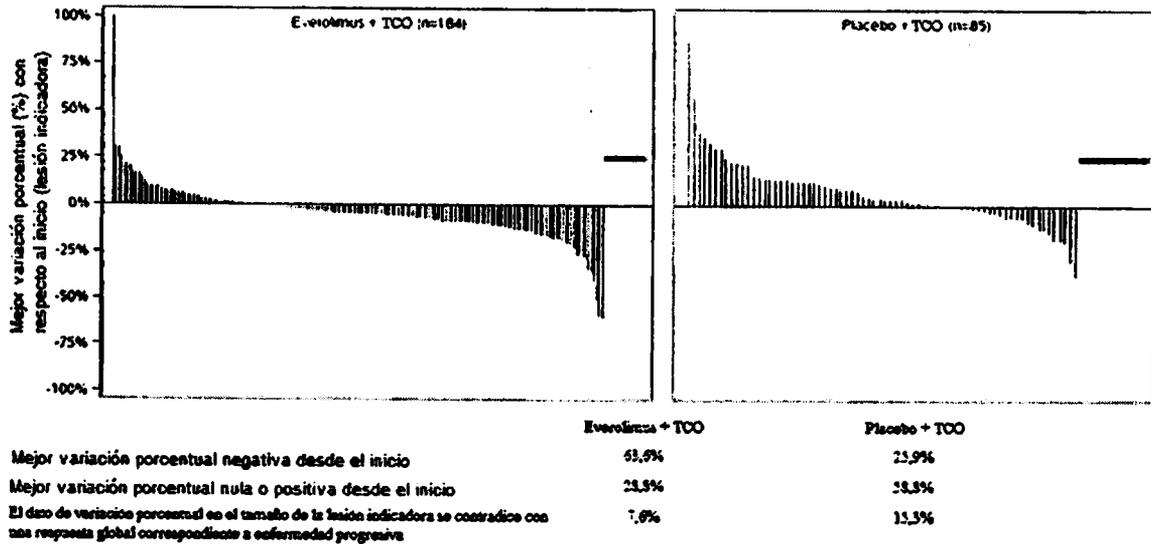
- Cociente de riesgo instantáneo obtenido del modelo de Cox no estratificado
- Los tumores de origen gastrointestinal agrupan los originados en el estómago, colon, recto, estómago, ciego, duodeno y yeyuno

La tasa de respuesta global según la evaluación independiente fue de 2 % en el grupo del everolimus en comparación con 1 % en el grupo del placebo. La tasa de control de la enfermedad (CR o PR o SD) para el everolimus fue 82,4 % en comparación con 64,9 % en el grupo del placebo. La reducción del tumor también fue evidente en la gráfica

**IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT**

correspondiente de cascada. Los resultados indican que 63,6 % de los pacientes en grupo del everolimus presentaron reducción del tumor en comparación con 25,9 % en el caso del placebo (ver Figura 12).

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

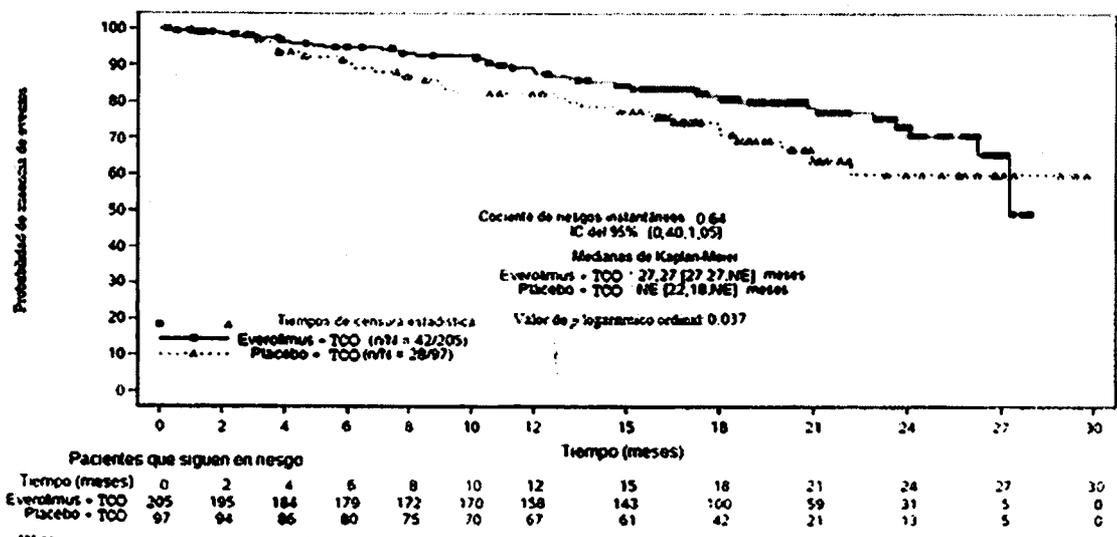


Se excluyeron de este análisis los pacientes en los que, o bien no se dispuso del dato de variación porcentual en el tamaño de la lesión indicadora, o bien dicho dato se contradice con una respuesta global «desconocida». Para los porcentajes se utilizó a como denominador.

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



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



(1) Valor de p obtenido de la prueba de orden logarítmico (log-rank) estratificada

No se observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico ni estadístico entre los dos grupos de tratamiento en términos de tiempo hasta deterioro de PS de OMS ( $\geq 1$  punto) y el tiempo hasta deterioro de la puntuación total de FACT-G ( $\geq 7$  puntos).

En el estudio RADIANT-2 (estudio CRAD001C2325), un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de Fase III de Afinitor® más octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR®) en comparación con placebo más octreotida de liberación prolongada en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumor carcinóide), principalmente de origen gastrointestinal o pulmonar, se demostró evidencia de beneficio clínico de Afinitor® sobre el placebo con una prolongación de 5,1 meses en la mediana de PFS (16,43 meses en comparación con 11,33 meses; HR de 0,77; CI de 95 %: 0,59 a 1,00; p unilateral = 0,026), lo que causó una reducción del riesgo de 23 % en la PFS primaria (ver la tabla 5 y la Figura 14). Aunque no se alcanzó la significación estadística para el análisis primario (el límite de significación estadística fue  $p = 0,0246$ ), los análisis con ajustes para la censura informativa y desequilibrios en los grupos de tratamiento demostraron un efecto terapéutico a favor del everolimus.

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

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

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

En total, 429 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir 10 mg/día de Afinitor® (n = 216) o el placebo (n = 213), además de la octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR®, administrada por vía intramuscular) en dosis de 30 mg

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

cada 28 días. La mediana de duración del tratamiento del estudio a ciego fue de 37,0 semanas en pacientes tratados con Afinitor® y de 36,6 semanas en los que recibieron el placebo. Fue evidente que había desequilibrios considerables respecto a varios factores de pronóstico iniciales de importancia, principalmente a favor del grupo de placebo.

**Tabla 5 RADIANT-2: Resultados de supervivencia libre de progresión**

Análisis	N	Afinitor <sup>a</sup> N = 216	Placebo <sup>a</sup> N = 213	Cociente de riesgos [CI de 95 %]	Valor p <sup>c</sup>
	429	<b>Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (CI de 95 %)</b>			
Revisión radiológica independiente <sup>b</sup>		16,43 (13,67 a 21,19)	11,33 (8,44 a 14,59)	0,77 (0,59 a 1,00)	0,026
Revisión radiológica del investigador		11,99 (10,61 a 16,13)	8,61 (8,08 a 11,14)	0,78 (0,62 a 0,98)	0,018

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

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

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

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

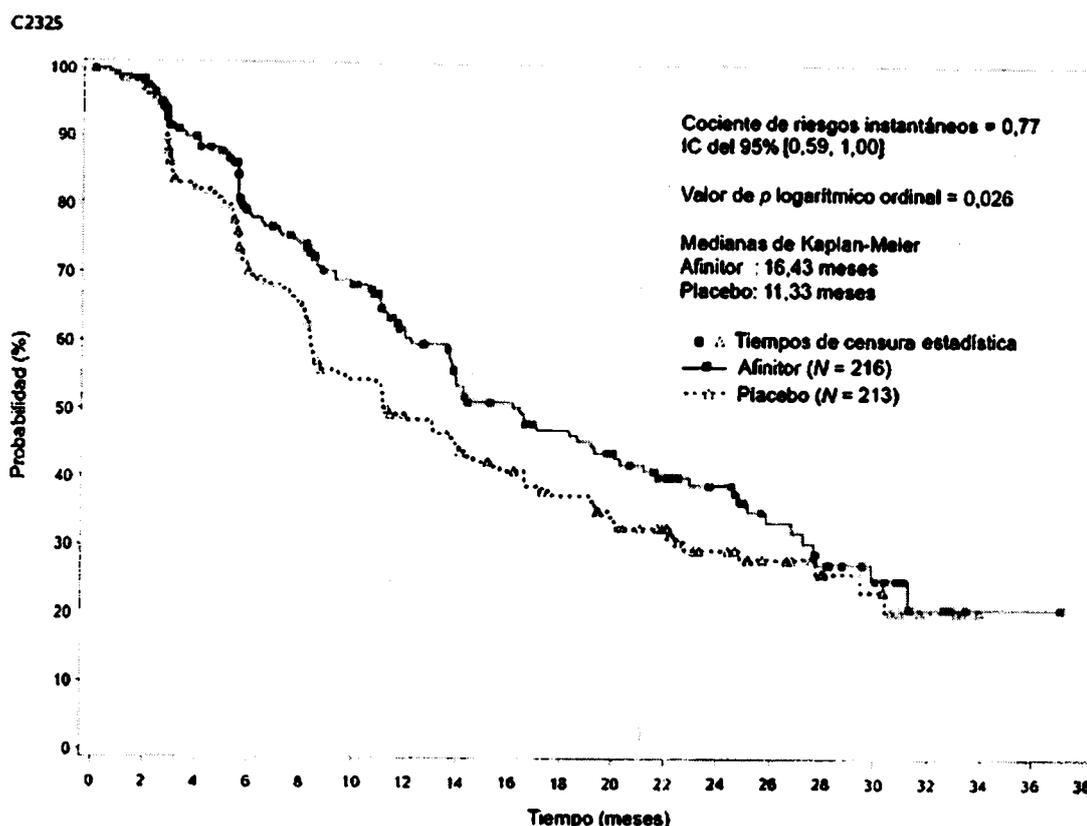


**Novartis Argentina S.A.**

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

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

Figura 14 RADIANT-2: Curvas de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica independiente)

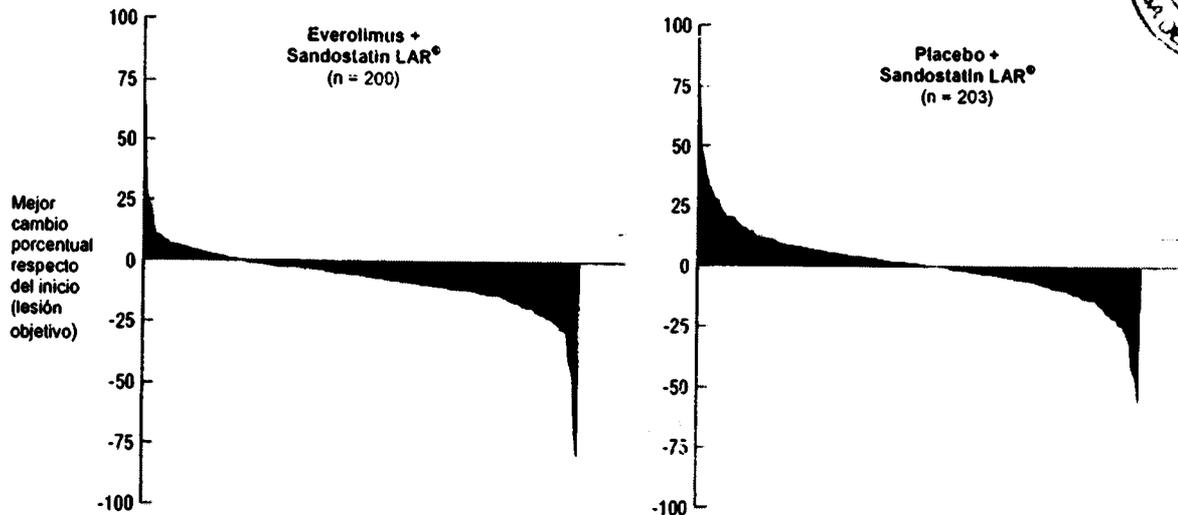


Las tasas de PFS a 18 meses fueron de 47,2 % para la terapia de everolimus más octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR®), en comparación con 37,4 % para el placebo más octreotida de liberación prolongada (Sandostatin LAR®).

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

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

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



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

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

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

### ***Carcinoma de células renales en estadio avanzado***

El estudio RECORD-1 (CRAD001C2240) fue un estudio de Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego y comparativo de Afinitor® (10 mg/día) con placebo (más un tratamiento óptimo de apoyo en cualquiera de los dos casos) en pacientes con carcinoma renal metastásico con progresión tumoral al tratamiento previo

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

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

El criterio principal de valoración fue la supervivencia 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 supervivencia 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 supervivencia libre de progresión, al producir una reducción estadísticamente significativa del 67% en el riesgo de progresión o muerte (ver tabla 6 y Figura 16).

**Tabla 6 Resultados de supervivencia libre de progresión Record -1-**

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

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm Sergio Imirtzian

Glo. de Asuntos Regulatorios  
 Director Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado

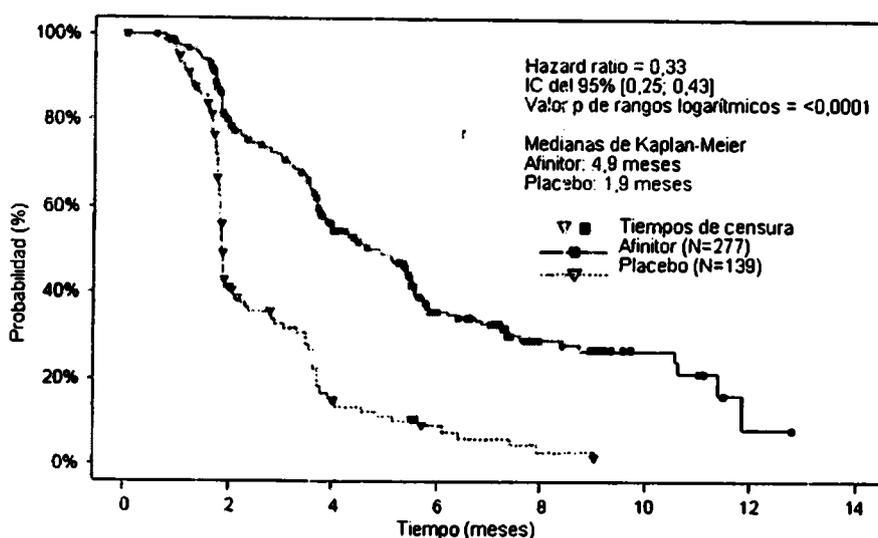
IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

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



La supervivencia 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 supervivencia 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 supervivencia 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 supervivencia 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 ( $n=113$ ) 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  $\geq 3$  cm de diámetro mayor, determinada mediante TC o RMN (según la evaluación local de los datos radiológicos).

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

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

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

Los resultados indicaron que Afinitor® era superior al placebo en lo relativo a la variable principal de valoración de mejor respuesta general del angiomiolipoma ( $p < 0,0001$ ); la diferencia observada fue tanto clínicamente importante como estadísticamente significativa. La mejor tasa de respuesta general fue del 41,8% (IC del 95%: 30,8; 53,4) en el grupo de Afinitor® y del 0% (IC del 95%: 0,0; 9,0) en el del placebo (ver Tabla 7). A los pacientes tratados inicialmente con placebo se les permitió cruzar a everolimus en el momento de la progresión del angiomiolipoma y al reconocer que el tratamiento con everolimus fue superior al tratamiento con placebo. En el momento del análisis final (4 años después de la última asignación al azar de pacientes) la mediana de duración de la exposición a everolimus fue de 204,1 semanas (intervalo de 2 a 278). La mejor tasa de respuesta general al angiomiolipoma había aumentado a 58,0% (CI de 95%: 48,3; 67,3) con una tasa de enfermedad estable del 30,4%.

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

**Tabla 7**      **EXIST-2 - Respuesta del angiomiolipoma**

	Análisis primario <sup>3</sup>			Análisis Final <sup>4</sup>
	Afinitor® N=79	Placebo N=39	p	Afinitor N=112
Tasa de respuesta del angiomiolipoma <sup>1,2</sup> - %	41,8	0	$<0,000$	58,0
IC del 95%	(30,8; 53,4)	(0,0; 9,0)	1	(48,3; 67,3)
Mejor respuesta general del angiomiolipoma - %				

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



Respuesta	41,8	0	58,0
Enfermedad estable	40,5	79,5	30,4
Progresión	1,3	5,1	0,9
No valorable	16,5	15,4	10,7

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

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

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

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

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

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

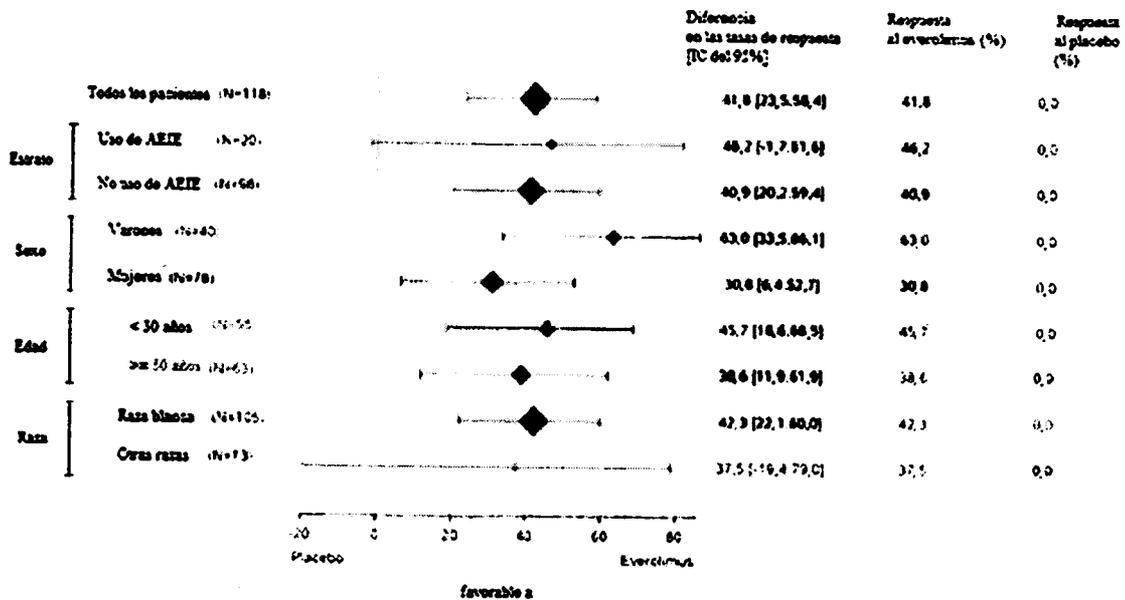
Subgrupo	Afinitor®		Placebo		Diferencia de porcentajes de respuesta (IC del 95%)
	N	Pacientes que responden %	N	Pacientes que responden %	
Todos los pacientes	79	41,8	39	0	41,8 (23,5; 58,4)
<b>Estratos modificados</b>					
Uso de AEIE	13	46,2	7	0	46,2 (-1,7; 81,6)
Sin uso de AEIE	66	40,9	32	0	40,9 (20,2; 59,4)
<b>Sexo</b>					
Varón	27	63,0	13	0	63,0 (33,5; 86,1)
Mujer	52	30,8	26	0	30,8 (6,4; 52,7)
<b>Edad</b>					
<30 años	35	45,7	20	0	45,7 (18,7; 68,5)
$\geq 30$ años	44	38,6	19	0	38,6 (11,9; 61,9)
<b>Raza</b>					
Blanca	71	42,3	34	0	42,3 (22,1; 60,0)
Otra	8	37,5	5	0	37,5 (-19,4; 79,0)

  
 N° 2015/Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 página 51 de 120

2015-09-29-ATN-DERM#ANMAT 26

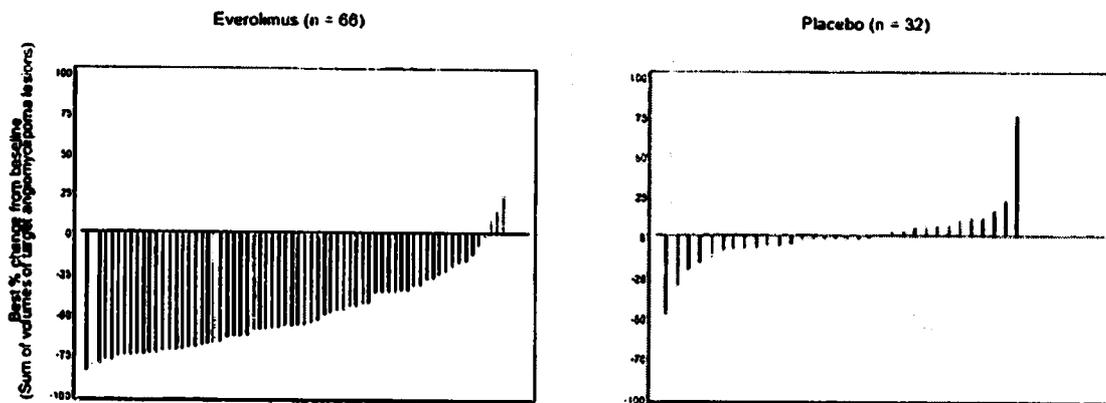


Figura 17 EXIST 2 Forest Plot de respuesta de angiomiolipoma por subgrupo en análisis primario.



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

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



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

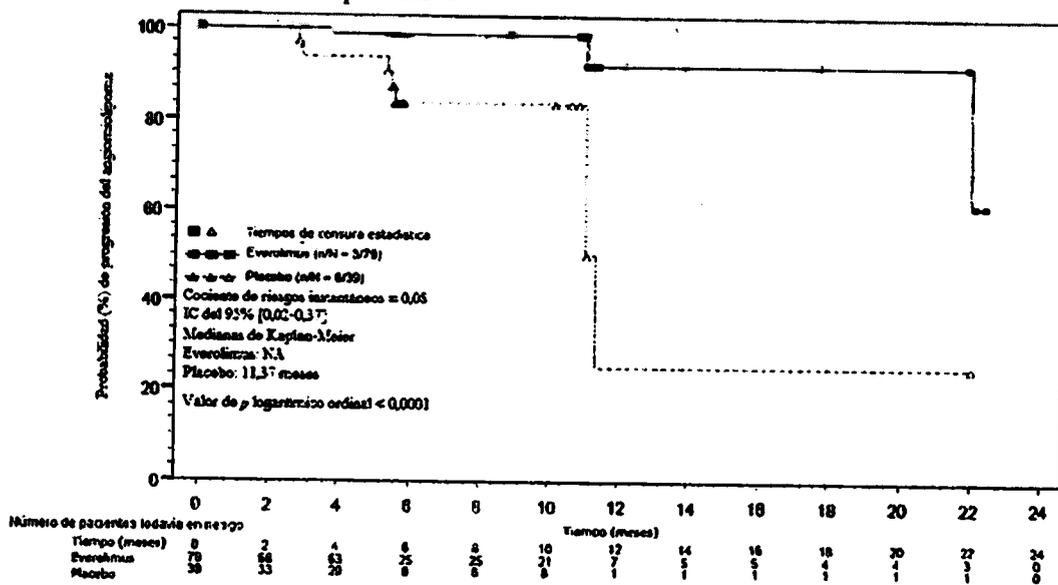
<sup>2</sup> Pacientes a los cuales el mejor % de cambio en suma de volúmenes de lesiones blanco de angiomiolipoma no estuvieron disponibles y pacientes con respuesta general de angiomiolipoma = no evaluable fueron excluidos del gráfico.

En el análisis final, la reducción del volumen del angiomiolipoma mejoró con el tratamiento a largo plazo con Afinitor®. En las semanas 12,96 y 192, se observó un ≥30% de reducción del volumen en el 75,0% (78/104), 80,6% (79/98) y 85,2% (52/61) de los pacientes tratados, respectivamente. De manera similar, en los mismos puntos de tiempo, se observó un ≥50% de reducción del volumen en el 44,2% (46/104), 63,3% (62/98) y 68,9% (42/61) de los pacientes tratados, respectivamente. Afinitor® se asoció a



una prolongación clínicamente importante y estadísticamente significativa del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma (HR: 0,08; IC del 95%: 0,02; 0,37;  $p < 0,0001$ ) en el análisis primario (ver Figura No.19). La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma fue de 11,4 meses en el grupo del placebo y no se llegó a alcanzar en el de Afinitor<sup>®</sup>. Se observó progresión en el 3,8% (3/79) de los pacientes del grupo de Afinitor<sup>®</sup> y en el 20,5% (8/39) de los del grupo del placebo. Las tasas estimadas de supervivencia sin progresión a los 6 meses fueron del 98,4% en el grupo de Afinitor<sup>®</sup> y del 83,4% en el del placebo. En el análisis final, no se alcanzó la mediana de tiempo para la progresión del angiomiolipoma. Se observaron progresiones del angiomiolipoma en 14,3% de los pacientes (16/112). Las tasas de progresión libre del angiomiolipoma estimada a los 24 meses y 48 meses fueron del 91,6% (IC del 95%: 84,0%; 95,7%) y 83,1% (IC del 95%: 74,3%; 89,5%) respectivamente (ver Figura 20).

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



[1] Valor de  $p$  obtenido de la prueba del orden logarítmico (log-rank) unilateral estratificada

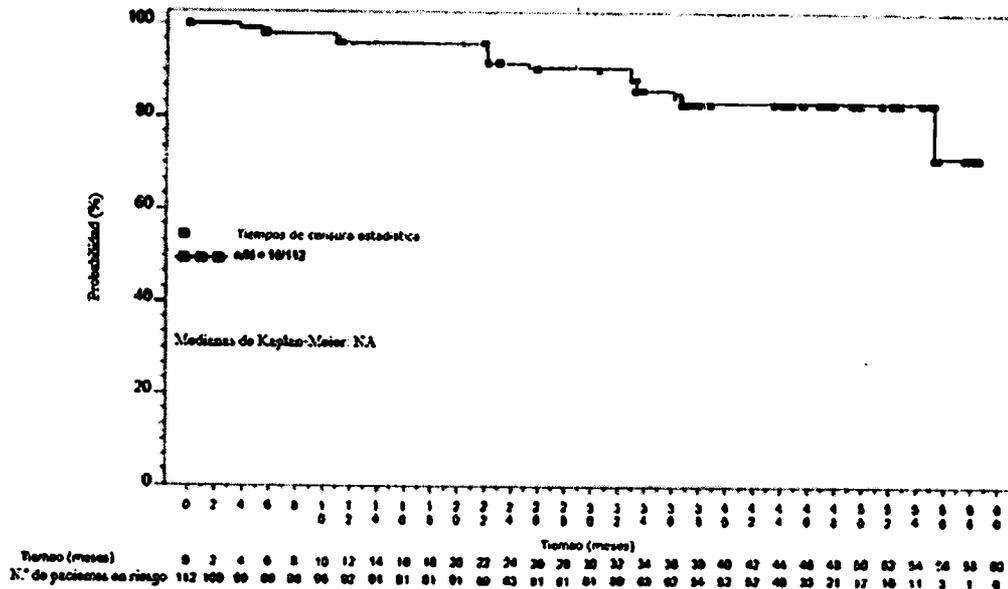
[2] Un cociente de riesgo instantáneo inferior a 1 implica un menor riesgo de progresión del angiomiolipoma en el grupo del everolimus

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

<sup>2</sup> La progresión del angiomiolipoma se definió como:  $\geq 25\%$  de aumento en la suma del volumen de los angiomiolipomas con respecto al inicio, o aparición de un nuevo angiomiolipoma con diámetro máximo  $\geq 1,0$  cm, o un aumento del volumen renal  $> 20\%$  desde el nadir, o hemorragias de grado  $\geq 2$  vinculadas al angiomiolipoma.



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



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

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

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

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

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

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





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

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

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

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

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

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

En EXIST-2, 12 de 16 pacientes que fueron evaluados para el volumen del angiomiolipoma hasta 1 año después de la interrupción de everolimus, experimentaron un aumento en el volumen tumoral en comparación con su evaluación de volumen tumoral más reciente realizada antes de la interrupción del tratamiento; aunque el volumen de angiomiolipoma no excedió la medida de la línea de base. Dos de los 16 pacientes desarrollaron progresión del protocolo definido del angiomiolipoma en virtud de la hemorragia relacionada con angiomiolipoma (n = 1) y el aumento del volumen renal (n = 1). Estos hallazgos sugieren que la persistencia en la reducción del volumen de angiomiolipoma clínicamente significativo requiere un tratamiento continuo en la mayoría de los pacientes.

### *TSC asociado a SEGA*

#### *Estudio de Fase III en pacientes con TSC asociado a SEGA*

El estudio EXIST-1 (CRAD001M2301) fue un ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento, multicéntrico y comparativo entre Afinitor<sup>®</sup> y el placebo, que se realizó en pacientes con TSC asociado a un SEGA, con independencia de la edad. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 para recibir Afinitor<sup>®</sup> o el correspondiente placebo. Para participar en el estudio se exigió la presencia de al menos una lesión de SEGA  $\geq 1,0$  cm de diámetro mayor determinada mediante una RMN (basada en la evaluación radiológica local). Se exigieron, asimismo, pruebas radiológicas seriadas de crecimiento del SEGA, presencia de una nueva lesión de SEGA de  $\geq 1$  cm de diámetro mayor, o la aparición de una hidrocefalia o el empeoramiento de la existente.

La variable principal de valoración de la eficacia era la tasa de respuesta del SEGA 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 SEGA y la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas. La tasa de respuesta del angiomiolipoma se evaluó como un análisis exploratorio.

Se aleatorizaron 117 pacientes en total: 78 pasaron a formar parte del grupo que recibió 10 mg de Afinitor<sup>®</sup> 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 SEGA. La edad

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT 30

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

página 5 de 10  
Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

Apoderado

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

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 SEGA bilateral, el 42,7% tenían  $\geq 2$  lesiones representativas de SEGA, 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 SEGA; el 94,0% presentaban lesiones cutáneas al inicio y el 37,6% tenían lesiones de angiomiolipomas renales representativos (al menos un angiomiolipoma  $\geq 1$  cm de diámetro mayor). La mediana de duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 52,2 semanas (entre 24 y 89 semanas) en los pacientes del grupo de Afinitor® y de 46,6 semanas (entre 14 y 88 semanas) en los que recibieron el placebo.

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

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

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

**Tabla 10    EXIST-1 – Respuesta del SEGA**

	Análisis primario <sup>3</sup>			Análisis final <sup>4</sup>
	Afinitor® N=78	Placebo N=39	Valor de P	Afinitor® N=111
<b>Análisis principal</b>				
Tasa de respuesta del SEGA <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
IC del 95%	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
<b>Mejor respuesta general del SEGA - (%)</b>				
Respuesta	34,6	0		57,7
Enfermedad estable	62,8	92,3		39,6
Progresión	0	7,7		0
No valorable	2,6	0		2,7

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

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

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

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

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

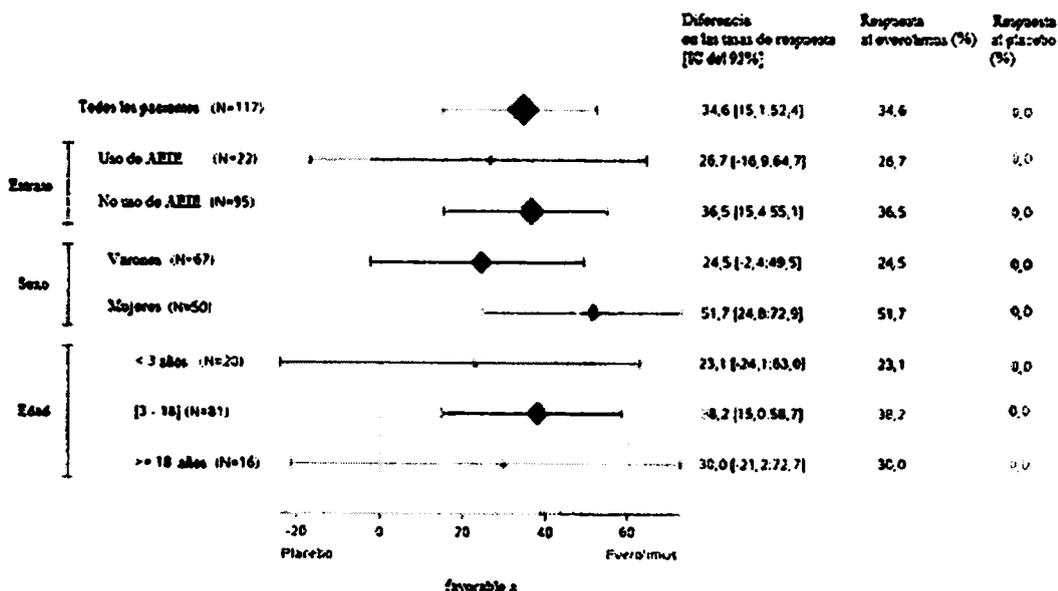


Se observaron efectos terapéuticos concordantes en todos los subgrupos evaluados (uso de AEIE frente a no uso de AEIE, sexo biológico y edad) en el análisis primario (ver Tabla 11 y figura 21).

**Tabla 11** EXIST-1 - Respuesta del SEGA por subgrupos en el análisis primario

Subgrupo	Afinitor®		Placebo		Diferencia de porcentajes de respuesta (IC del 95%)
	N	Pacientes que responden %	N	Pacientes que responden %	
Todos los pacientes	78	34,6	39	0	34,6 (15,1; 52,4)
Estratos modificados					
Uso de AEIE	15	26,7	7	0	26,7 (-16,9; 64,7)
Sin uso de AEIE	63	36,5	32	0	36,5 (15,4; 55,1)
Sexo					
Varón	49	24,5	18	0	24,5 (-2,4; 49,5)
Mujer	29	51,7	21	0	51,7 (24,8; 72,9)
Edad					
<3 años	13	23,1	7	0	23,1 (-24,1; 63,0)
3-<18 años	55	38,2	26	0	38,2 (15,0; 58,7)
≥18 años	10	30,0	6	0	30,0 (-21,2; 72,7)

**Figura 21** EXIST-1 *Forest plot* de respuesta de SEGA por subgrupo en el análisis primario



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



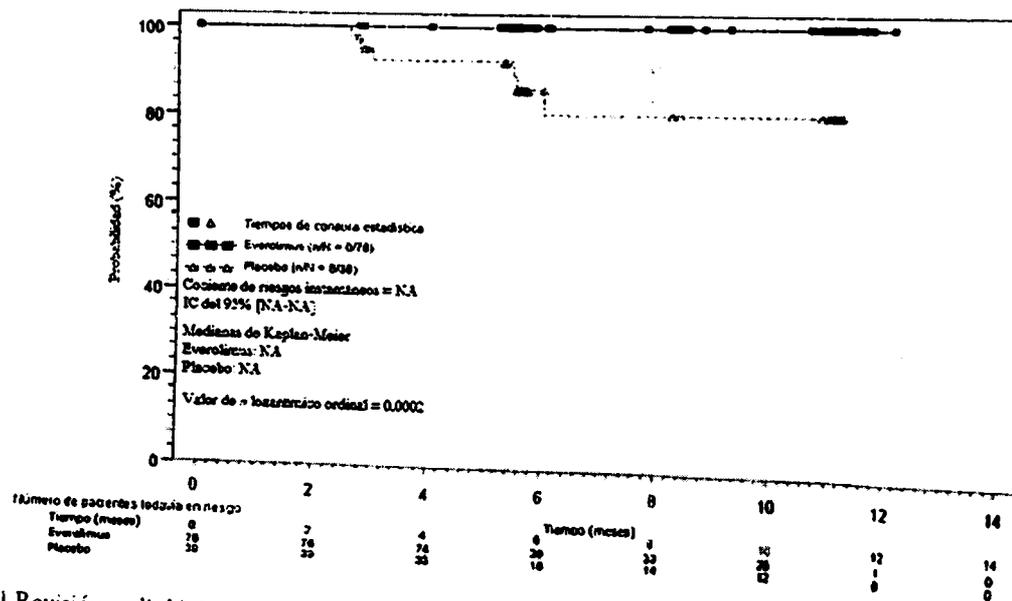
En los pacientes del estudio tratados con everolimus (N=111), que incluyen los procedentes del grupo del placebo, la respuesta tumoral (que comenzó a aparecer ya a las 12 semanas del tratamiento con everolimus) se mantuvo en evaluaciones posteriores. La proporción de pacientes que alcanzaron una reducción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

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

En ninguno de los grupos de tratamiento se alcanzó la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del SEGA según la evaluación centralizada de los datos radiológicos. Solo se observó progresión de la enfermedad en el grupo del placebo (15,4%; valor de p no ajustado=0,0002) (ver Figura 22). Las tasas estimadas de supervivencia sin progresión a los 6 meses fueron del 100% en el grupo de Afinitor® y del 85,7% en el del placebo.

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

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



<sup>1</sup> Revisión radiológica independiente central  
<sup>2</sup> Progresión SEGA definida como:  $\geq 25\%$  incremento de la suma del volumen de SEGA relativo a la línea basal, o empeoramiento inequívoco de las lesiones SEGA no blanco, o aparición de nuevos SEGA de  $\geq 1.0$  cm en el diámetro mayor o nuevos o empeorados hidrocefalos

Novartis

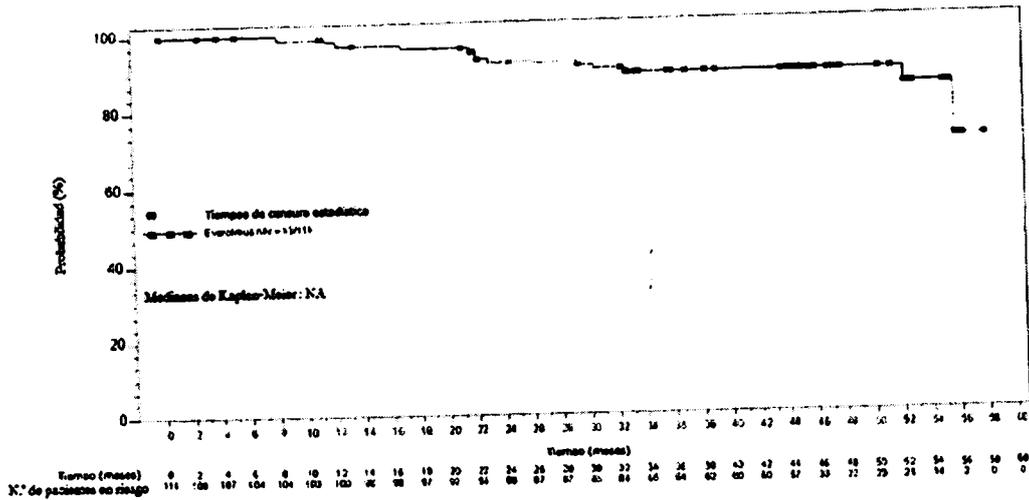
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gle de Asuntos Regulatorios  
 IF-2017-18362918-AR-PRM#ANMAT  
 Apoderado

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

página



Figura 23 EXIST-1 Kaplan-Meier plot al momento de progresión SEGA en el análisis final<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Revisión radiológica independiente central  
<sup>2</sup> Progresión SEGA definida como:  $\geq 25\%$  incremento de la suma del volumen de SEGA relativo a la línea basal, o empeoramiento inequívoco de las lesiones SEGA no blanco, o aparición de nuevos SEGA de  $\geq 1.0$  cm en el diámetro mayor o nuevos o empeorados hidrocefalos

Beneficios clínicos adicionales de Afinitor<sup>®</sup> fueron observados como reducciones en la severidad de las lesiones de la piel de angiomiolipoma renales. En el análisis primario, Afinitor<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> y del 10,5% (IC del 95%: 2,9, 24,8) en el del placebo. En el análisis final, la tasa de repuesta de lesiones de piel incremento a 58,1% (95% IC: 48,1; 67,7).

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

	Análisis Primario <sup>5</sup>		Valor de p	Análisis final <sup>6</sup> Afinitor <sup>®</sup> N= 105
	Afinitor <sup>®</sup> N=72	Placebo N=38		
Tasa de respuesta de las lesiones cutáneas <sup>1,2,3,4</sup> - %	41,7	10,5	0,0004	58,1
IC del 95%	(30,2; 53,9)	(2,9; 24,8)		(48,1, 67,7)
Mejor respuesta general de las lesiones cutáneas - %				
Respuesta clínica completa	0	0		8,6
Respuesta parcial	41,7	10,5		49,5
Enfermedad estable	58,3	86,8		40,0
Progresión	0	0		0
No valorable	0	2,6		1,9

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

<sup>2</sup> Según el investigador.

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

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

Novartis Argentina S.A.

34

Farm. Sergio Iminzia

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



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

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

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

Estudio de Fase II en pacientes con TSC asociado a un SEGA

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 SEGA. Para la inclusión en el estudio se exigían pruebas radiológicas seriadas de crecimiento del SEGA.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación del volumen del SEGA 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 SEGA 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 SEGA 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 SEGA primario a los 6 meses (mediana de reducción de 0,80 cm<sup>3</sup>; IC del 95%: 0,4 1,2 n= 28) respecto al volumen inicial (p<0,001). La disminución del volumen del tumor fue más rápida durante los tres primeros meses de tratamiento, y la respuesta se mantuvo en las evaluaciones ulteriores. Ningún paciente presentó lesiones nuevas, empeoramiento de la hidrocefalia ni aumento de la presión intracraneal, y en ninguno hubo que recurrir a la resección quirúrgica ni a otros tratamientos del SEGA.

**Tabla 13 C2485 – Respuesta de lesión primaria de SEGA a la terapia con Afinitor®**

SEGA volúmen (cm3)	Revisión central independiente								
	Base N=28	Meses 3 N=26	Meses 6 N=27	Meses 12 N=26	Meses 24 N=24	Meses 36 N=23	Meses 48 N=24	Meses 60 N=23	Meses 72 N=8
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)	1,24 (0,959)	1,24 (1,004)
Mediana	1,74	0,84	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17	0,81
Rango	0,49 –	0,25 –	0,31 –	0,29 –	0,20 –	0,22 –	0,18 –	0,21 –	0,35-

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

SEGA volumen (cm <sup>3</sup> )	Revisión central independiente								
	Base N=28	Meses 3 N=26	Meses 6 N=27	Meses 12 N=26	Meses 24 N=24	Meses 36 N=23	Meses 48 N=24	Meses 60 N=23	Meses 72 N=8
	14,23	8,32	7,98	8,18	4,63	6,52	4,19	4,39	2,94
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)	1,44 (2,230)	1,80 (1,816)
Mediana		0,63	0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50	1,32
Rango		-0,12 - 5,91	0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 94,8	0,09 - 4,51
Porcentaje de reducción desde la base, n (%)									
≥ 50%		10 (38,5)	9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)	4 (50,0)
≥ 30%		17 (65,4)	21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)	6 (75,0)
> 0%		25 (96,2)	27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)	8 (100,0)
Sin cambio		0	0	0	0	0	1 (4,2)	0	0
Incremento %		1 (3,8)	0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)	0

El análisis principal fue apoyado por:

- La variación del volumen del SEGA 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 SEGA 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 SEGA superior al 75%) y se le retiró temporalmente el tratamiento del ensayo, pero en los 4,5 meses siguientes se constató que el SEGA había vuelto a crecer y se reanudó el tratamiento.

La eficacia se mantuvo a lo largo del seguimiento prolongado hasta una mediana de 67,8 meses (intervalo: 4,7-83,2 meses) con una mediana de la reducción del volumen del SEGA primario según la evaluación centralizada independiente de 0,50 cm<sup>3</sup> en el mes 60 (intervalo: -0,74 a 9,84 cm<sup>3</sup>; n=23).

#### Datos de toxicidad preclínica

La toxicidad preclínica de everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos de raza *Minipig*, monos y conejos. Los órganos más afectados fueron los del aparato reproductor femenino y masculino de diversas especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de espermatozoides en los epidídimos y atrofia uterina), así como los pulmones de los ratones y las ratas (aumento de macrófagos alveolares) y los ojos sólo de las ratas (opacidades en la línea de sutura anterior del cristalino). Se observaron alteraciones renales mínimas en las ratas (incremento de lipofuscina en el epitelio tubular vinculada a





la edad del animal) y los ratones (agravamiento de lesiones subyacentes). No hubo signos de toxicidad renal en los monos o los cerdos *Minipig*.

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

En 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.

## POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de Afinitor<sup>®</sup> pueden usarse en todas las indicaciones aprobadas.

### Posología

El tratamiento con Afinitor<sup>®</sup> debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer o en el tratamiento de pacientes con esclerosis tuberosa.

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

### Población destinataria en general

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

La dosis recomendada de Afinitor<sup>®</sup> comprimidos es de 10 mg una vez al día.

- *Posología en TSC con SEGA:*

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

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

### Dosis inicial y concentración objetivo para TSC con SEGA

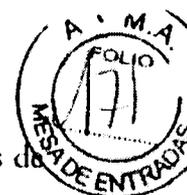
La dosis diaria inicial recomendada de Afinitor<sup>®</sup> para el tratamiento de pacientes con TSC que tienen SEGA es de 4,5 mg/m<sup>2</sup>, redondeada a la concentración más cerca a de

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT  
Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian  
Gle. de Asuntos Regulatorios

página 73 de 120  
Apoderado





comprimidos de Afinitor®. Asimismo, se pueden combinar diferentes concentraciones de los comprimidos de Afinitor® para lograr la dosis deseada.

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

#### *Monitoreo de la dosis*

Se requiere la monitorización terapéutica de las concentraciones sanguíneas de everolimus para pacientes con TSC que tienen SEGA (ver "Monitoreo terapéutico de la droga"). Las concentraciones en sangre entera de everolimus deben evaluarse aproximadamente 1 a 2 semanas después del inicio del tratamiento o después de cualquier cambio en la dosis.

#### *Titulación*

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

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

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

#### *Monitoreo de dosis a largo plazo*

Para los pacientes con TSC que tienen SEGA, se debe evaluar el volumen de SEGA aproximadamente 3 meses después de comenzar el tratamiento con Afinitor, con ajustes de dosis posteriores teniendo en cuenta los cambios en el volumen de SEGA, la concentración en sangre, y la tolerabilidad correspondiente (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

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

#### **Modificaciones de las dosis**

##### Reacciones adversas:

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

En la Tabla 14 se resumen las recomendaciones de interrupción momentánea, reducción o discontinuación de la dosis de Afinitor® en el manejo de las ADR. También se proporcionan las recomendaciones generales de manejo que sean necesarias. El criterio





clínico del médico tratante debe orientar el plan de manejo de cada paciente en función de la evaluación individual de beneficio-riesgo.

**Tabla 14 Ajuste de la dosis de Afinitor® y recomendaciones de manejo de reacciones adversas al fármaco**

Reacción adversa al fármaco	Intensidad*	Ajuste de la dosis de Afinitor® <sup>2</sup> y recomendaciones de manejo
Neumonitis no infecciosa	Grado 1 Asintomático, observaciones clínicas o diagnósticas solamente; intervención no indicada	No se requiere ajuste de la dosis. Inicie el control adecuado.
	Grado 2 Sintomático, intervención médica indicada; instrumental limitante AVD <sup>c</sup>	Considere la interrupción de la terapia, descarte la posibilidad de una infección y considere el tratamiento con corticosteroides hasta que los síntomas mejoren a < grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor® en una dosis más baja. Interrumpa el tratamiento si no hay recuperación en 4 semanas.
	Grado 3 Sintomático severo, limitando el autocuidado de las AVD <sup>d</sup> . O <sub>2</sub> 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 Compromiso respiratorio potencialmente mortal; intervención urgente indicada (por ejemplo, traqueotomía o intubación)	Interrumpa la terapia con Afinitor®, descarte la posibilidad de una infección y considere el tratamiento con corticosteroides.
Estomatitis	Grado 1 Asintomático o síntomas leves, intervención no indicada	No se requiere ajuste de la dosis. Controle con un enjuague bucal sin alcohol o solución fisiológica varias veces al día.
	Grado 2 Dolor moderado; no interfiere con la ingesta oral; indicación de modificación de dieta	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor® en la misma dosis. Si la estomatitis reaparece en grado 2, interrumpa la dosis hasta que se recupere a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor® en dosis más baja. Maneje con tratamientos analgésicos bucales tópicos (por ejemplo, benzocaína,

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



Reacción adversa al fármaco	Intensidad <sup>a</sup>	Ajuste de la dosis de Afinitor <sup>®2</sup> y recomendaciones de manejo
		aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol) con o sin corticosteroides tópicos (es decir, pasta oral de triamcinolona). <sup>4</sup>
	Grado 3 Dolor severo; interfiere con la ingesta oral	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor <sup>®</sup> en una dosis más baja. Maneje con tratamientos analgésicos bucales tópicos (es decir, benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol) con o sin corticosteroides tópicos (es decir, pasta oral de triamcinolona). <sup>4</sup>
	Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada	Interrumpa la terapia con Afinitor <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> en la misma dosis. Si la toxicidad vuelve a presentarse en grado 2, interrumpa el Afinitor <sup>®</sup> hasta la recuperación ≤ a grado 1. Reinicie la terapia con Afinitor <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> en una dosis más baja. Si vuelve a aparecer toxicidad de grado 3, considerar la interrupción.
	Grado 4	Interrumpa la terapia con Afinitor <sup>®</sup> y administre la terapia médica apropiada.
Eventos metabólicos	Grado 1	No se requiere ajuste de la dosis. Inicie la terapia médica apropiada y controle.

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



Reacción adversa al fármaco	Intensidad <sup>a</sup>	Ajuste de la dosis de Afinitor <sup>®2</sup> y recomendaciones de manejo
(p. ej., hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 2	No se requiere ajuste de la dosis. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis. Reinicie la terapia con Afinitor <sup>®</sup> en dosis más baja. Inicie la terapia y monitoreo médico apropiado.
	Grado 4	Interrumpa la terapia con Afinitor <sup>®</sup> y administre la terapia médica apropiada.
Trombocitopenia (bajo recuento de plaquetas)	Grado 1 ( $<LIN^c - 75,000/mm^3$ ; $<LIN^c - 75.0 \times 10^9/L$ )	No se requiere ajuste de la dosis.
	Grado 2 ( $<75,000 - 50,000/mm^3$ ; $<75.0 - 50.0 \times 10^9/L$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación del Grado $\leq 1$ . Re-iniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Grado 3 ( $<50,000 - 25,000/mm^3$ ; $<50.0 - 25.0 \times 10^9/L$ ) o	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación del Grado $\leq 1$ . Re-iniciar el tratamiento a una dosis más baja.
	Grado 4 ( $<25,000/mm^3$ ; $<25.0 \times 10^9/L$ )	
Neutropenia (bajo recuento de neutrófilos)	Grado 1 ( $<LIN^c - 1,500/mm^3$ ; $<LIN^c - 1.5 \times 10^9/L$ ) o	No se requiere ajuste de la dosis.
	Grado 2 ( $<1,500 - 1,000/mm^3$ ; $<1.5 - 1.0 \times 10^9/L$ )	
	Grado 3 ( $<1,000 - 500/mm^3$ ; $<1.0 - 0.5 \times 10^9/L$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación del Grado $\leq 2$ . Re-iniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Grado 4 ( $<500/mm^3$ ; $<0.5 \times 10^9/L$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación del Grado $\leq 2$ . Re-iniciar el tratamiento a una dosis más baja.
Neutropenia febril	Grado 3 RAN <sup>f</sup> $<1,000/mm^3$ con una temperatura única $>38,3^\circ C$ ( $101^\circ F$ ) o una temperatura sostenida de $\geq 38^\circ C$ ( $100.4^\circ F$ ) durante más de una hora.	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación del grado $\leq 2$ y sin fiebre. Re-iniciar el tratamiento a una dosis más baja.
	Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales;	Discontinuar el tratamiento.

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



Reacción adversa al fármaco	Intensidad <sup>a</sup>	Ajuste de la dosis de Afinitor <sup>®2</sup> y recomendaciones de manejo
	intervención urgente indicada	

<sup>a</sup> Descripción de los grados de gravedad: 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves; 4 = síntomas potencialmente mortales. Clasificación basada en los Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v4.03.

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

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

<sup>d</sup> Evite el uso de agentes que contengan alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo y derivados del tomillo para el manejo de la estomatitis, ya que estos pueden agravar las úlceras bucales.<sup>e</sup> Límite inferior de normalidad (LIN)

<sup>f</sup> Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

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

Usar con cautela en caso de administrar Afinitor<sup>®</sup> combinado con inhibidores moderados del CYP3A4 / PgP. Si el paciente requiere la coadministración de estas medicaciones, se debe reducir la dosis de Afinitor<sup>®</sup> a aproximadamente al 50%. Posiblemente sea necesario reducir aún más la dosis para manejar las reacciones adversas. En los casos de reducción de la dosis por debajo de la concentración más baja disponible, deberá considerarse la administración de la dosis día por medio (ver "PRECAUCIONES" y "ADVERTENCIAS").

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

Si el inhibidor moderado CYP3A4 / PgP se interrumpe, considere un período de depuración de al menos 2 a 3 días (promedio de los inhibidores moderados más comúnmente utilizados) antes de que la dosis de Afinitor<sup>®</sup> se incremente. La dosis de Afinitor<sup>®</sup> debe retornarse a la dosis utilizada antes de la iniciación del inhibidor moderado de CYP3A4 / PgP (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES", e "Interacciones").

- *TSC asociado a SEGA:*

Las concentraciones de everolimus deben ser evaluadas aproximadamente 1 a 2 semanas después de la adición de un inhibidor moderado del CYP3A4 / PgP. Si el inhibidor se interrumpe, la dosis de Afinitor<sup>®</sup> debe ser retornada a la dosis utilizada antes de la iniciación del inhibidor, y la concentración de everolimus debe ser re-evaluada aproximadamente 2 semanas más tarde (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES" e "Interacciones").

### Inductores potentes del CYP3A4:

Debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4.

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

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

Si el paciente requiere el uso de estas medicaciones, considerar duplicar la dosis diaria de Afinitor® (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 prescrita antes de la iniciación de dicho inductor (ver "PRECAUCIONES" e "Interacciones").

- *TSC con SEGA*

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





## Posología en poblaciones especiales:

### *Pacientes pediátricos (menores de 18 años)*

- 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.
- Afinitor® no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad con TSC que tienen SEGA.
- 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 disfunción hepática y con TSC y SEGA.

### *Pacientes de edad avanzada (de 65 años o más)*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

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

#### *TSC asociado a SEGA:*

- *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): 50% 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. Si el beneficio deseado supera el riesgo, no debe excederse el 25% de la dosis calculada en función del BSA (redondeado a la concentración más cercana).

Las concentraciones en sangre total de everolimus se deben evaluar aproximadamente 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento o luego de cualquier cambio en el estado hepático (clase de Child-Pugh). Para pacientes con SEGA la administración de la dosis se debe ajustar para lograr concentraciones de 3 a 15 ng/ml (ver "Monitoreo terapéutico de la droga"). Los ajustes de dosis se deben





hacer si un paciente hepático (Child-Pugh) cambia de estado durante el tratamiento (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / 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.

#### **Monitoreo terapéutico de la droga**

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

Se medirán las concentraciones mínimas 1 a 2 semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de dosis y después de iniciar o modificar la coadministración de inhibidores del CYP3A4/PgP (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES") o después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh) (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES"). Las concentraciones mínimas deben evaluarse aproximadamente 2 semanas después del inicio o cambio en la coadministración de los inductores de CYP3A4 / PgP (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

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

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

#### **Omisión de la dosis**

Afinitor® se puede tomar hasta 6 horas después del tiempo que se toma normalmente. Después de más de 6 horas, se debe omitir la dosis para ese día. Al día siguiente, Afinitor® debe tomarse en su horario habitual. No se debe tomar dosis dobles para compensar la que se perdió.

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



## CONTRAINDICACIONES

Afinitor® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes. (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES")

## ADVERTENCIAS

### Neumonitis no infecciosa

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

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

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

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

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

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

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

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

### Infecciones

Afinitor® tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer infecciones bacterianas, fúngicas, virales o por 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 sepsis (incluyendo shock séptico), insuficiencia respiratoria o hepática) y en ocasiones llevaron a la muerte de pacientes adultos y pediátricos.

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).

### Estomatitis

Estomatitis incluyendo úlceras y mucositis bucales es la reacción adversa más comúnmente notificadas en pacientes tratados con Afinitor® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). La estomatitis ocurre principalmente dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. Si se produce estomatitis se recomienda los tratamientos tópicos, pero no se recomienda los productos a base de alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo o tomillo, que pueden exacerbar la afección (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). No se deben utilizar fungicidas, salvo si se ha diagnosticado una micosis (ver "Interacciones").

En un estudio de grupo único de 92 pacientes con cáncer de mama posmenopáusico, se administró una solución oral tópica sin corticoesteroides oral como un enjuague bucal durante las primeras 8 semanas de inicio del tratamiento con Afinitor® más exemestano. En este estudio, se observó una reducción clínicamente significativa de la incidencia y gravedad de la estomatitis (ver "REACCIONES ADVERSAS").

### 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").

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT







## PRECAUCIONES

### 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 "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "PRECAUCIONES").

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

- eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la PgP;  $C_{máx}$  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.

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

página 98 de 120



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 "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "PRECAUCIONES").

El pretratamiento de sujetos sanos con dosis múltiples de 600 mg de rifampicina (un potente inductor de CYP3A4 y de la PgP) al día durante 8 días y, luego, con una dosis única de everolimus prácticamente triplica la depuración de everolimus y reduce la  $C_{\max}$  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  $C_{\max}$  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 "PRECAUCIONES")

La coadministración de everolimus y una formulación de depósito de octreotida aumenta la  $C_{\min}$  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 exemestano incrementa la  $C_{\min}$  y  $C_{2h}$  de exemestano en 45% y 71% respectivamente. Sin embargo, los correspondientes niveles de estradiol en un nivel estable (4 semanas) no fueron diferentes entre los dos grupos de tratamiento. No se observó incremento en las reacciones adversas relacionadas a exemestano en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos recibiendo la

Novartis Argentina S.A.  
IF-2017-18362938-APN-DEPM-ANMAT  
Gle. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



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

### **Insuficiencia hepática**

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

Afinitor® no está recomendado para su uso en pacientes  $\geq 18$  años de edad con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh), salvo que el beneficio potencial supere el riesgo (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" Y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / 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) (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / 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 TSC que tienen 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.

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 antiparotidítica, la antirrubéólica, la antipoliomielítica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamarílica, la vacuna contra la varicela y la vacuna antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *S. Typhi*.

### **Complicaciones de cicatrización de heridas**

Las complicaciones en la cicatrización de heridas es un efecto de clase de derivados de rapamicina, incluyendo everolimus. Por lo tanto, se debe tener precaución con el uso de Afinitor® en el período periquirúrgico.

### **Embarazo, Lactancia, Mujeres y varones en edad de procrear**

#### ***Embarazo***

#### **Resumen del riesgo**

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Afinitor® en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos durante la reproducción tales como embriotoxicidad y fetotoxicidad. Afinitor® no debe administrarse a mujeres embarazadas, a menos que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

#### **Datos de animales**

Las dosis orales de everolimus en ratas hembras a  $\geq 0,1$  mg/kg (aproximadamente 4% del ABC<sub>0-24h</sub> en pacientes que recibieron la dosis diaria de 10 mg) dieron como resultado una

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



mayor incidencia de pérdida de preimplantación. Everolimus cruzó a la placenta y fue tóxico para el embrión. En ratas, everolimus causó embrión/feto-toxicidad en la exposición sistémica por debajo del nivel terapéutico. Esto se manifestó como mortalidad y peso fetal reducido. La incidencia de las variaciones esqueléticas y malformaciones (por ejemplo, hendidura esternal) se incrementó a 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, la embriotoxicidad fue evidente a través de un aumento en las reabsorciones tardías que ocurrieron a una dosis oral de 0,8 mg / kg (9,6 mg / m<sup>2</sup>), aproximadamente 1,6 además de en la dosis diaria de 10 mg en adultos o la dosis media administrada a pacientes con SEGA, sobre una superficie corporal de base. En ratas, no hubo evidencia de efectos adversos en parámetros embrio-fetal por el tratamiento de los hombres con everolimus.

### Datos de humanos

Se han notificado casos de exposición a everolimus durante el embarazo, algunos debido a la exposición a través de la madre y otros a través del padre (embarazo en una pareja femenina de un paciente masculino durante el tratamiento con everolimus). No hubo informes de anomalías congénitas. En algunos casos, los embarazos progresaron sin incidentes con el parto de bebés sanos y normales.

### *Lactancia*

### Resumen del riesgo

No se sabe si el everolimus pasa a la leche humana. No se han notificado casos de exposición a everolimus durante la lactancia en humanos. Sin embargo, en los estudios con animales, tanto el everolimus como sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche de las ratas lactantes en una concentración 3,5 veces mayor que en el suero materno. Por consiguiente, las mujeres que toman Afinitor® no deben amamantar durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis.

### *Mujeres y varones en edad de procrear*

### Anticoncepción

Debe notificarse a las mujeres en edad fértil que se han realizado estudios en animales que demuestran que Afinitor® es perjudicial para desarrollo del feto. Las hembras sexualmente activas con potencial reproductivo deberían utilizar anticonceptivos altamente eficaces (una que resulte en una tasa de embarazo anual <1% cuando se usa correctamente) durante el tratamiento con Afinitor® y en las 8 semanas siguientes a la finalización del tratamiento. No debe prohibirse intentar tener hijos a los pacientes varones que toman Afinitor® (ver "Datos de toxicidad preclínica").

### Infertilidad

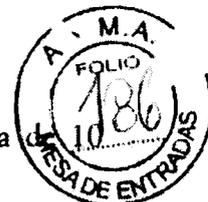
### *Mujeres y varones*

### Datos en animales

En los estudios reproductivos con animales, la fertilidad femenina no se vio afectada. Sin embargo, se observaron pérdidas preimplantación. En 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

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

página 104 de 120



ng.hr/ml respectivamente, comparado a 560 ng.hr/ml a una exposición humana de 560 mg/día y deterioró la fecundidad animal. Hubo signos de reversibilidad.

Datos en humanos

Tanto la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con everolimus (ver "Datos de toxicidad preclínica").

Se han observado irregularidades menstruales, amenorrea secundaria, y desequilibrio asociado de hormona luteinizante (LH) / hormona estimulante del folículo (FSH) en pacientes femeninos en tratamiento con everolimus. Se ha observado que los niveles sanguíneos de FSH y LH aumentaron, los niveles sanguíneos de testosterona disminuyeron y se produjo azoospermia en pacientes varones en tratamiento con everolimus.

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

**Oncología - Resumen del perfil de seguridad:**

La información sobre reacciones adversas (RAR, presuntamente relacionadas con el tratamiento, según el investigador) se basa principalmente en datos de seguridad agrupados en pacientes que recibieron Afinitor® (N=2672) 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, edemas periféricos, hiperglucemia, astenia, prurito, pérdida de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea.

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

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

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

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada frecuencia agrupada, las reacciones adversas se listan en orden decreciente de frecuencia. Además, la correspondiente categoría de frecuencia, 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

**Tabla 15 Reacciones adversas reportadas de ensayos de oncología**

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





<i>Frecuentes</i>	Artralgia
<b>Desórdenes renal y urinarios</b>	
<i>Frecuentes</i>	Proteinuria, insuficiencia renal
<i>Poco frecuentes</i>	Orina diaria aumentada, insuficiencia renal aguda
<b>Desórdenes del sistema reproductivo y mamarios</b>	
<i>Frecuente</i>	Menstruación irregular
<i>Poco frecuentes</i>	Amenorrea
<b>Desórdenes generales y del sitio de administración</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Fatiga, astenia, edema periférico
<i>Frecuentes</i>	Pirexia, inflamación de mucosas
<i>Poco frecuentes</i>	Dolor de pecho no-cardíaco, Insuficiente cicatrización de heridas
<b>Pruebas complementarias</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Descenso de peso
<i>Frecuentes</i>	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de creatinina en sangre

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

†Incluye diferentes eventos de sangrado de los diferentes sitios no listados de forma individual

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

§Incluye muy frecuentes: estomatitis; frecuentes: estomatitis aftosa, ulceración de boca y lengua; poco 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 frecuente, enumerada por orden decreciente de frecuencia):

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

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

- Hematológicas: disminución de los linfocitos, disminución de hemoglobina (muy frecuente), disminución de los neutrófilos recuento plaquetario disminuido, disminución de células blancas de la sangre (todos frecuentes).
- Bioquímicas: aumento de la glucosa (en ayunas) (muy frecuente); disminución de fosfato, potasio disminuido, aumento de AST, aumento de ALT, aumento de la

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

página 109 de 120

Apoderado

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



creatinina, aumento del colesterol total; aumento de los triglicéridos y disminución de albúmina (todas frecuentes).

### Complejo de esclerosis tuberosa (TSC) - Resumen del perfil de seguridad:

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

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

Nombre del estudio (Indicación)	CRAD001C2485 <sup>1</sup> (TSC- SEGA)	EXIST-1 (M2301) (TSC- SEGA)	EXIST-2 (M2302) (TSC- Angiomiolipoma renal)
Número total de pacientes recibiendo everolimus <sup>2</sup>	28	111 <sup>2</sup>	112
Duración media de la exposición, meses (rango)	67.8 (4.7 a 83.2)	47.1 (1.9 a 58.3)	46.9 (0.5 a 63.9)
Exposición en Paciente - Años	146	391	391

<sup>1</sup> Estudio abierto de grupo único, sin comparador o grupo control.

<sup>2</sup> Número total de pacientes recibiendo everolimus durante el estudio doble ciego y las fases de extensión abierta incluyendo pacientes del grupo de placebo que se cruzaron al tratamiento de everolimus

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

Las reacciones adversas más frecuentes grado 3/4 (incidencia  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) fueron, neumonía, estomatitis, amenorrea, neutropenia, pirexia, menstruación irregular, celulitis y hipofosfatemia.

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

La tabla 17 muestra la incidencia de reacciones adversas sobre la base de los datos reunidos, en los pacientes que recibieron everolimus en los estudios de TSC (que incluyen tanto el estudio doble ciego y abierto, y períodos de extensión) abarcando una mediana de duración de la exposición de 18.25 meses (con un máximo de 47.1 meses en los estudios de TSC- SEGA y TSC- Angiomiolipoma renal). Las ADRs se listan según la clase de órgano del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $<1/1000$ ), muy raras ( $<1/10000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia.

|

IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT



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

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, sinusitis, infección del tracto urinario, Faringitis
<i>Frecuentes</i>	Otitis media, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis viral, gingivitis
<i>Poco frecuentes</i>	Herpes zoster, sepsis, bronquitis viral
<b>Desórdenes de la sangre y del sistema linfático</b>	
<i>Frecuentes</i>	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia
<b>Desórdenes del sistema immune</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad
<b>Desórdenes del metabolismo y la nutrición</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Disminución del apetito, hipercolesterolemia
<i>Frecuentes</i>	Hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperglucemia
<b>Desórdenes Psiquiátricos</b>	
<i>Frecuente</i>	Insomnio, agresión, irritabilidad
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea
<i>Poco Frecuentes</i>	Disgeusia
<b>Desórdenes vasculares</b>	
<i>Frecuentes</i>	Hipertensión, linfedema
<b>Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Tos
<i>Frecuentes</i>	Epistaxis, Neumonitis
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Estomatitis <sup>a</sup> , diarrea, vómitos
<i>Frecuentes</i>	Constipación, náuseas, dolor abdominal, flatulencia, dolor oral, gastritis
<b>Desórdenes de la piel y de los tejidos subcutáneos</b>	
<i>Muy frecuente</i>	Rash <sup>b</sup> , Acné
<i>Frecuentes</i>	Piel seca, dermatitis acneiforme
<i>Poco frecuente</i>	Angiodema
<b>Desórdenes renales y urinarios</b>	
<i>Frecuentes</i>	Proteinuria
<b>Desórdenes del sistema reproductivo y mamarios</b>	
<i>Muy frecuentes</i>	Amenorrea <sup>c</sup> , menstruación irregular <sup>c</sup>
<i>Frecuentes</i>	Menorragia, quiste ovárico, Hemorragia vaginal





<i>Poco frecuente</i>	Retraso en la menstruación <sup>c</sup>
<b>Desórdenes generales y del sitio de administración</b>	
<i>Muy Frecuentes</i>	Fiebre, Fatiga
<b>Pruebas complementarias</b>	
<i>Frecuentes</i>	Incremento en sangre de lactato deshidrogenasa, incremento en sangre de la hormona luteinizante
<i>Poco frecuentes</i>	Incremento en sangre de la hormona foliculo estimulante

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

<sup>b</sup> Incluye muy frecuentes: erupción cutánea; frecuentes: erupción cutánea eritematosa; Poco frecuentes: erupción generalizada, eritema, erupción maculo-papular, erupción macular.

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

### Anomalías en los análisis de laboratorio clínicamente relevantes

En la base de datos de seguridad de TSC 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 los neutrófilos, disminución de la hemoglobina, disminución de las células blancas de la sangre, disminución del recuento de plaquetas y disminución de los linfocitos.
- Bioquímicas: aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la AST, aumento de la ALT, disminución del fosfato, aumento de la fosfatasa alcalina e incremento de la glucosa (ayunas).

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

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

### 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 desenlaces mortales) y proteinuria. Se recomienda el control de la función renal (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

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

En ensayos clínicos e informes espontáneos posteriores a la comercialización, se ha asociado al everolimus con neumonía por pneumocystis jirovecii (PJP), algunos casos con desenlace mortal (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").





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

En un estudio post-comercialización de grupo único en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama HER2-negativo avanzado (N=92), se administró a los pacientes como enjuague bucal, un tratamiento tópico con solución oral de dexametasona 0,5 mg/5 ml sin alcohol (10 ml se mantuvo en la boca durante 2 minutos y luego se escupió, esto se repitió 4 veces al día durante 8 semanas), en el momento de iniciar el tratamiento con Afinitor® (10 mg/día) más exemestano (25 mg/día) para reducir la incidencia y gravedad de la estomatitis. Ningún alimento o bebida debía consumirse durante al menos 1 hora después de agitar y escupir la solución oral de dexametasona. La incidencia de la estomatitis de grado  $\geq 2$  a las 8 semanas fue de 2,4% (n=2/85 pacientes evaluables), que fue inferior al históricamente reportado en 27,4% (n=132/482) en el estudio de fase III en esta población de pacientes (BOLERO-2). La incidencia de la estomatitis de grado 1 fue del 18,8% (n=16/85) y no se informó estomatitis grado 3 o 4. El perfil de seguridad general en este estudio fue consistente con lo establecido para el everolimus en oncología y en TSC, con la excepción de la candidiasis oral que se informó en 2,2% (n = 2/92) de los pacientes en este estudio en comparación con 0,2% (N=1/482) de los pacientes en BOLERO-2.

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes menores de 18 años**

El uso pediátrico de los comprimidos de Afinitor® está recomendado en pacientes con TSC 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 TSC, en ausencia de SEGA o en pacientes pediátricos con cáncer.

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

El tipo en general, la frecuencia y la severidad de ADRs a través de los grupos de edad evaluados fueron similares, con la excepción de las infecciones, que se informó con una mayor frecuencia y severidad en pacientes menores de 6 años. Un total de 46 de 137 pacientes (34%) <6 años tenían infecciones de grado 3/4, en comparación con 49 de 272 pacientes (18%) 6 a <18 años y 24 de 203 pacientes (12%)  $\geq 18$  años. Se reportaron dos casos fatales por infección en 409 pacientes <18 años recibiendo everolimus.

Los estudios clínicos no demostraron impacto de Afinitor® en el crecimiento y desarrollo puberal.

Se observó en los pacientes más jóvenes con TSC que tienen SEGA Una tendencia hacia una menor  $C_{min}$  normalizada a la dosis (en mg/m<sup>2</sup>). La mediana de la  $C_{min}$  normalizada a mg/m<sup>2</sup> fue menor para los grupos de edad más jóvenes, lo que indica que el aclaramiento de everolimus (normalizado a la superficie corporal) fue mayor en los pacientes más jóvenes (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

#### **Pacientes de 65 años o mayores**

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

El número de pacientes oncológicos con un ADR que provocaron la interrupción del tratamiento con Afinitor® fue superior en los pacientes  $\geq 65$  años de edad (20% vs 13%). Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 1/100$ ) que provocaron la suspensión del





tratamiento fueron neumonía (incluida enfermedad pulmonar intersticial), estomago, 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.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios en animales, everolimus reveló tener un bajo potencial de toxicidad aguda. No se observó letalidad ni toxicidad grave en las ratas o ratones que recibieron dosis orales únicas de 2000 mg/Kg (ensayo límite).

Se conocen muy pocos casos de 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*

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

#### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos.

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

®Marca Registrada

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 27-Mar-2017

Tracking number: 2017-PSB/GLC-0870-s

  
IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imrtzian  
Gle. de Asuntos Regulatorios  
Cod. de Registro Técnico - M.N. 11521  
página 119 de 120  
ApoDERado





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-18362938-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 29 de Agosto de 2017

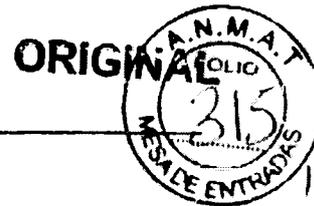
**Referencia:** 5005-17-5 Prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 120 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.08.29 08:19:57 -0300'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.08.29 08:19:57 -0300'



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### AFINITOR® EVEROLIMUS

Comprimidos  
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Afinitor®  
 Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.  
 Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.  
 Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.  
 Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

#### Fórmula

Cada comprimido de Afinitor 2,5 mg contiene:

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

Cada comprimido de Afinitor® 5 mg contiene:

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

Cada comprimido de Afinitor® 10 mg contiene:

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

#### En este prospecto

- ✓ ¿Qué es Afinitor® y para qué se utiliza?
- ✓ ¿Que debe saber antes y durante el tratamiento con Afinitor®?
- ✓ Forma de utilizar Afinitor®
- ✓ Posibles efectos adversos
- ✓ ¿Cómo conservar Afinitor®?
- ✓ Presentaciones

*Sergio Imirtzian*  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 G16 de Asuntos Regulatorios  
 IF-2017-1862040-APN-**DERM#ANMAT**  
 Colección de Medicamentos Apoderado 61

IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT



✓ **¿Qué es Afinitor® y para qué se utiliza?**

**¿Qué es Afinitor®?**

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

**¿Para qué se utiliza Afinitor®?**

Su médico puede prescribirle Afinitor® para el tratamiento de:

- Tumores neuroendocrinos avanzados (NET) gastrointestinales, pulmonares o pancreáticos.
- Cáncer de riñón avanzado (Carcinoma de células renales avanzado (RCC))
- Astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG, 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 estómago e intestinos, pulmones o páncreas.

*- Tratamiento de cáncer de riñón avanzado*

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

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

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

IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT



- *Tratamiento del TSC con angiomiolipoma renal*

Afinitor® puede reducir el tamaño del angiomiolipoma renal relacionado con un trastorno genético llamado complejo de esclerosis tuberosa (TSC). Esto podría disminuir el riesgo de que el o los tumores causen complicaciones hemorrágicas y podría ayudar a la conservación de la función renal.

*Monitoreo durante el tratamiento con 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.

✓ *¿Que debe saber antes y durante el tratamiento con 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 TSC.

*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 "Posibles efectos adversos").
- si está tomando otros medicamentos (ver "Uso de otros medicamentos").
- si está embarazada, si sospecha que puede estar embarazada, o si existe alguna posibilidad de haber quedado embarazada durante el tratamiento con Afinitor® (ver "Embarazo").

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
G. de los Regulatorios  
Codirector Técnico  
Apoderado  
IF 2019-18362942-51  
APN-DERM#ANMAT 63

IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT



- si está amamantando (ver “Lactancia”);
- si tiene agendado recibir alguna vacuna.
- Si usted va a someterse a una cirugía, si ha tenido una cirugía reciente, o si todavía tiene una herida no cicatrizada después de una cirugía.

#### **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 infección en los pulmones (neumonía), infección de las vías urinarias, infección micótica o infección viral como infección del hígado (reactivación de la hepatitis B). Algunas infecciones podrían ser graves y tener consecuencias potencialmente mortales en adultos y niños. Informe de inmediato a su médico si experimenta síntomas de infección (ver “Posibles efectos adversos”). 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, gel bucal y otros productos. Algunos enjuagues y geles bucales pueden agravar las úlceras, así que no pruebe ningún producto sin consultar primero a su médico. Su médico puede reiniciar el tratamiento con Afinitor® con la misma dosis o con una dosis más baja.
- **Desórdenes renales:** Se ha observado insuficiencia renal en algunos pacientes que reciben Afinitor®. La insuficiencia renal puede ser grave y podría tener consecuencias posiblemente mortales. Su médico le vigilará la función renal durante el tratamiento con Afinitor®.
- **Vacunación:** Si necesita recibir alguna vacuna durante el tratamiento con Afinitor®, debe consultar a su médico antes de la administración de la misma. Para los niños con SEGA, considere completar la serie recomendada de vacunas de virus vivos de la infancia, antes del inicio de la terapia de acuerdo con las pautas de tratamiento locales.
- **Complicaciones de la cicatrización de la herida:** Afinitor® puede causar incisiones para sanar lentamente o no curar bien. Informe a su médico si está a punto de someterse a una cirugía, si ha tenido una cirugía reciente o si aún tiene una herida no cicatrizada después de la cirugía.

IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT

### Uso de otros medicamentos

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

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

- Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones. Esto incluye medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (antifúngicos como el ketoconazol, itraconazol y fluconazol), o medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas (antibióticos como claritromicina, telitromicina o eritromicina)
- Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis como la rifampicina o rifabutina
- La hierba de San Juan –un producto a base de hierbas usado para el tratamiento de la depresión y otras condiciones (también conocido como *Hypericum Perforatum*)
- Algunos corticosteroides como la dexametasona, prednisona y prednisolona.
- Medicamentos para controlar las convulsiones o epilepsia (antiepilépticos como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- Algunos medicamentos usados para el tratamiento del SIDA (VIH) como el ritonavir, amprenavir, fosamprenavir, efavirenz, nevirapina
- Algunos medicamentos usados para el tratamiento de condiciones cardíacas o de hipertensión arterial (como el verapamilo y el diltiazem)
- Ciclosporina, un medicamento utilizado para controlar el rechazo de órgano en pacientes transplantados
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta u otros problemas cardiovasculares.
- Aprepitant, un medicamento utilizado para la prevención de náuseas y vómitos
- Midazolam, un medicamento utilizado para tratar convulsiones severas, o utilizado como sedante antes o durante la cirugía o un procedimiento médico.

Deberá evitarse el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con Afinitor®. Si está tomando alguno de ellos, su médico puede prescribirle un medicamento diferente para impedir la aparición de efectos colaterales adicionales causados por la combinación de estos medicamentos con Afinitor®. Para pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa los cuales están tomando medicamentos anticonvulsivantes, un cambio en la dosis de esta medicación puede requerir un cambio en la dosis de Afinitor®.

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

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

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

### Personas de 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.

IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT



### **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*

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

### **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® y durante dos semanas después de la última dosis de Afinitor®. Informe a su médico si está amamantando.

### **Mujeres en edad de procrear y paciente masculinos**

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®.

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

#### **✓ Forma de utilizar Afinitor®**

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

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

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

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

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

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

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

IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT

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

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

Su médico determinará la dosis de Afinitor® comprimidos dependiendo de su tamaño corporal, el estado de su hígado y que medicinas este tomando. Exámenes de sangre son necesarios durante el tratamiento con Afinitor® para medir la cantidad de Afinitor® en sangre y encontrar la mejor dosis diaria para usted. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico acerca de cuanto Afinitor® tomar.

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

***Cuándo tomar Afinitor®***

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

***Cómo debe tomar Afinitor®***

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

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

Si usted toma Afinitor® comprimidos para el tratamiento de astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa, y no puede ingerir los comprimidos, puede verterlos en un vaso de agua:

- Coloque el o los comprimidos en un vaso con agua (conteniendo aproximadamente 30 mL).
- Mezclar suavemente el contenido, hasta que los comprimidos se disuelvan (aproximadamente 7 minutos), y tomar inmediatamente
- Enjuague el vaso con la misma cantidad de agua (aproximadamente 30 mL) y tome el contenido entero del vaso para asegurar la toma completa de la dosis de Afinitor®.

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

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

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

Si ha tomado más Afinitor® de lo que corresponde o si alguien tomó sus comprimidos de forma accidental, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente. Presente el envase y este prospecto para que el médico conozca qué es lo que ha tomado. Puede ser necesario tratamiento urgente.

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

***Hospital de Pediatría Ricarao Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247***

***Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777***

IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT



*Si olvidó tomar Afinitor®*

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

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

✓ **Posibles efectos adversos**

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

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

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

**Algunos efectos adversos pueden ser serios**

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

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

**Muy frecuentes:** (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, también conocido como neumonitis).

**Frecuentes:** (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 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 falla renal, también conocido como insuficiencia renal).

**Infrecuentes:** (Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

- Falta de aire, dificultad para respirar al estar acostado, hinchazón de los pies o las piernas, signos de insuficiencia cardíaca.
- Sarpullido, picazón, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareos (signos de una reacción alérgica grave, también conocido como 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 (signos 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 falla renal repentina, también conocido como insuficiencia renal aguda).

**Raros:** (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**

**Muy frecuentes:** (Pueden afectar más de 1 de cada 10 personas).

- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias (signos de inflamación de los pulmones debido a infección, también conocido como neumonía).

**Frecuentes:** (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

- Hinchazón, sensación de pesadez u opresión, dolor, movilidad limitada de las partes del cuerpo (signos potenciales de acumulación anormal de líquido en tejidos blandos debido a una obstrucción del sistema linfático, también conocido como linfedema).
- Erupción cutánea, prurito, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareos, (signos de una reacción alérgica grave, también conocido como hipersensibilidad).
- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias (signos de inflamación de los pulmones, también conocido como neumonía).

**Infrecuente:** (Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

- Erupción de pequeñas ampollas llenas de líquido, que aparecen sobre la piel enrojecida (signos de infección viral que puede ser potencialmente grave, también conocido como herpes zoster).
- Hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin deficiencia respiratoria (angioedema).
- Fiebre, escalofríos, respiración rápida y ritmo cardíaco, erupción cutánea y, posiblemente confusión y desorientación (signos de infección grave, también conocida como sepsis).

**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

Muy frecuentes: (Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Alto nivel de azúcar en la sangre (hiperglucemia).
- Pérdida del apetito.
- Alteraciones del sabor (disgeusia).
- Dolor de cabeza.
- Hemorragias nasales (epistaxis).
- Tos
- Úlceras en la boca.
- Molestias estomacales, como sensación de mareo (náuseas), diarrea.
- Erupciones en la piel.
- Picazón (prurito).
- Debilidad o cansancio.
- Cansancio, falta de aire, mareos, palidez (signos de nivel bajo de glóbulos rojos, también conocido como anemia).
- Hinchazón de los brazos, manos, pies, tobillos u otras partes del cuerpo (signos de edema).
- Pérdida de apetito.
- Alto nivel de lípidos (grasas) en la sangre (hipercolesterolemia).

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

Frecuentes: (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 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, también conocido como hipertensión).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (signos de nivel bajo de glóbulos blancos, también conocido como leucopenia, linfopenia, neutropenia).
- Dificultad para respirar (disnea).
- Fiebre.
- Inflamación del revestimiento interior de la boca, estómago, intestino.
- Sequedad de boca.
- Ardor en el estómago o indigestión (dispepsia).
- Malestar (vómitos).
- Dificultad para tragar (disfagia).
- Dolor abdominal.
- Acné.
- Erupción y dolor en las palmas de la mano o plantas del pie (síndrome de mano-pie).
- Enrojecimiento de la piel (eritema).
- Dolor de las articulaciones.
- Dolor en la boca.
- Trastornos menstruales como períodos irregulares.



- Alto nivel de lípidos (grasas) en la sangre (hiperlipidemia, triglicéridos elevados).
- Bajo nivel de potasio en la sangre (hipopotasemia).
- Bajo nivel de fosfato en la sangre (hipofosfatemia).
- Piel seca.
- Alteraciones de las uñas.
- Alteraciones de las pruebas hepáticas en sangre (aumento de la alanina y aspartato aminotransferasas).
- Análisis anormal de sangre renal (aumento de la creatinina).
- Proteínas en la orina.

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

**Infrecuentes:** (Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- La debilidad, sangrado espontáneo o infecciones frecuentes con hematomas y signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales, señal de nivel bajo de células sanguíneas (pancitopenia).
- Pérdida del sentido del gusto (ageusia).
- Tos con sangre (hemoptisis).
- Ausencia de períodos menstruales (amenorrea).
- Orinar con más frecuencia durante el día.
- Dolor en el pecho.
- Problemas de cicatrización de las heridas.

**Raros:** (Pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes)

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

Si considera que alguno de los efectos adversos lo afecta gravemente, informe a su médico.

• Otros efectos secundarios observados durante el tratamiento del TSC

**Muy frecuentes:** (Pueden 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, también conocido como sinusitis).
- Infección de las vías urinarias.
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hipercolesterolemia).
- Disminución del apetito.
- Cefalea.
- Tos.
- Úlceras bucales
- Diarrea.
- Vómitos.
- Acné
- Erupción cutánea.
- Sensación de cansancio.
- Fiebre.
- Trastornos de la menstruación como la ausencia de períodos menstruales (amenorrea) o períodos irregulares.
- Dolor de garganta (faringitis).

IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT



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

**Frecuentes:** (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección del oído medio.
- Encías hinchadas y sangrantes, signos de inflamación de las encías (gingivitis).
- Inflamación de la piel (celulitis).
- Sangrado espontáneo o hematomas (signos de nivel bajo de plaquetas, también conocido como trombocitopenia).
- Nivel bajo de fosfatos en la sangre (hipofosfatemia).
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hiperlipidemia, triglicéridos elevados).
- Altos niveles de azúcar en sangre (hiperglicemia)
- Cansancio, falta de aire, mareos, palidez (signos de nivel bajo de glóbulos rojos, también conocido como anemia).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (signos de nivel bajo de glóbulos blancos, también conocido como leucopenia, linfopenia, neutropenia).
- Dolor de cabeza, mareos (signos de presión arterial alta, también conocido como hipertensión).
- Hemorragia nasal (epistaxis).
- Dolor en la boca.
- Molestias estomacales, como sensación de mareo (náuseas).
- Dolor abdominal.
- Dolores fuertes en la zona baja del abdomen y en el área pélvica que pueden ser agudos, con irregularidades menstruales (quiste de ovario).
- Cantidad excesiva de gases en los intestinos (flatulencia).
- Estreñimiento.
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hinchazón y distensión del abdomen (signos de inflamación del revestimiento del estómago, también conocido como gastritis, gastroenteritis viral).
- Un trastorno inflamatorio de la piel, caracterizado por enrojecimiento, comezón y quistes llenos de líquido que supuren, que pueden presentar escamas, costras o endurecimiento (dermatitis acneiforme).
- Sequedad de la piel.
- Proteínas en la orina.
- Trastornos menstruales como períodos con sangrado abundante (menorragia) o sangrado vaginal.
- Irritabilidad.
- Imposibilidad para dormir (insomnio)
- Agresión
- Alto nivel de una enzima llamada deshidrogenasa de lactato en sangre, da información acerca de la salud de ciertos órganos.
- Mayor nivel de la hormona de disparo de la ovulación (aumenta la hormona luteinizante en sangre).

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

**Infrecuentes:** (Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Tos con flema, dolor de pecho, fiebre signos de inflamación de las vías respiratorias, también conocido como bronquitis viral)
- Alteraciones del gusto (disgeusia).

IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT



- Trastornos menstruales como atrasos/en períodos
- 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.

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

- ✓ ¿Cómo conservar Afinitor®?

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

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

- ✓ Presentaciones

Envases conteniendo 30 comprimidos.

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

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

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111  
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 27-Mar-2017

Tracking number: 2017-PSB/GLC-0870-s

*[Handwritten signature]*  
IF-2017-18869-12-APN-DERM#ANMAT 73  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Página 25 de 26

IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas  
Anexo**

**Número:** IF-2017-18362942-APN-DERM#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
Martes 29 de Agosto de 2017

**Referencia:** 5005-17-5 Inf. para el paciente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.08.29 08:20:06 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.08.29 08:20:06 -03'00'