

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg****Afinitor®**

Inhibidor de proteína-cinasas

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Forma farmacéutica****Comprimidos**

Comprimidos de color entre blanco y amarillento, alargados, de bordes biselados y sin ranura.

5 mg: los comprimidos llevan la marca «5» de un lado y «NVR» del otro.

10 mg: los comprimidos llevan la marca «UHE» de un lado y «NVR» del otro.

Principio activo**Comprimidos de 5 mg**

Cada comprimido contiene 5 mg de everolimus.

Comprimidos de 10 mg

Cada comprimido contiene 10 mg de everolimus.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Hidroxitolueno butilado (E321), estearato de magnesio, lactosa monohidratada, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra.

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.

INDICACIONES

Afinitor está indicado para el tratamiento de los pacientes con:

- Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal o pancreático,
- Carcinoma de células renales en estadio avanzado, **que no responden a la terapia con sunitinib o sorafenib.**
- Astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET), **quienes requieren intervención terapéutica, pero no son candidatos a la resección quirúrgica curativa.**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Afinitor se debe administrar por vía oral una vez al día, todos los días a la misma hora, con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Los comprimidos se deben ingerir enteros con un poco de agua. No se deben masticar ni triturar. ~~Si el paciente no puede deglutir comprimidos, los comprimidos de Afinitor deben disgregarse por completo en un vaso de agua (que contenga aprox. 30 ml) mediante agitación suave justo antes de beberlos. Se debe enjuagar el vaso con un volumen equivalente de agua y beber todo el líquido para garantizar la administración de la dosis completa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).~~

El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios clínicos y no ocurran reacciones adversas intolerables.

Población destinataria general

Adultos

- **Posología en los tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático y en el carcinoma de células renales avanzado:**

El tratamiento con Afinitor debe instaurarlo un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas.

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

El tratamiento de presuntas reacciones adversas graves o intolerables puede exigir la reducción momentánea de la dosis de everolimus (Afinitor) o la interrupción del tratamiento con Afinitor. Si fuera necesario reducir la dosis, se sugiere una dosis de 5 mg diarios (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

- **Posología en los tumores carcinoides avanzados de origen gastrointestinal:**

La dosis recomendada de Afinitor es de 10 mg una vez al día, más 30 mg de Sandostatín LAR depot (octreotida) por vía intramuscular cada 28 días.

Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP)

Se debe ejercer cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si fuera necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP al paciente, reduzca la dosis de everolimus (Afinitor) a 5 mg diarios. Puede ser

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

necesario reducir adicionalmente la dosis a 5 mg administrados cada dos días ~~o a 2,5 mg administrados a diario~~ para mitigar las reacciones adversas (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Inductores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4. Si fuera necesario coadministrar un inductor potente del CYP3A4 al paciente, considere la posibilidad de aumentar la dosis de everolimus (Afinitor) de 10 mg diarios a 20 mg diarios (en función de los datos farmacocinéticos), a razón de 5 mg por vez. Esta dosis de everolimus (Afinitor) hará que el AUC permanezca dentro del intervalo de valores que se observan cuando no se administran inductores. No obstante, no se tienen datos clínicos de este ajuste posológico en pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4. Si se suspende la administración del inductor potente, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar el inductor potente del CYP3A4 (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

- **Posología en pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET):**

El tratamiento con everolimus (Afinitor) debe instaurarlo un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con ET que tenga acceso a servicios de determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus. En los pacientes en tratamiento por ASCG deben determinarse las concentraciones sanguíneas de everolimus (véase más adelante «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus»).

Puede que haya que ajustar la dosis para obtener un efecto terapéutico óptimo. Las dosis toleradas y eficaces varían de unos pacientes a otros. La administración concurrente de tratamiento antiepiléptico puede afectar al metabolismo del everolimus y contribuir a esta diversidad (véase el apartado INTERACCIONES).

En la Tabla 1 se indican las dosis iniciales recomendadas de everolimus (Afinitor) para el tratamiento de pacientes con ASCG:

Tabla 1 Dosis inicial recomendada de everolimus (Afinitor) para el tratamiento de pacientes con ASCG

Superficie corporal (SC)	Dosis inicial diaria
≤1,2 m ²	2,5 mg
Entre 1,3 m ² y 2,1 m ²	5 mg



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Superficie corporal (SC)	Dosis inicial diaria
$\geq 2,2 \text{ m}^2$	7,5 mg

Unas dos semanas después de iniciar el tratamiento se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en sangre. Se debe ajustar la dosis para lograr concentraciones mínimas de entre 5 y 15 ng/ml. Si las concentraciones son inferiores a 5 ng/ml, se puede aumentar la dosis diaria en 2,5 mg cada 2 semanas según la tolerabilidad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se debe evaluar el volumen del ASCG unos tres meses después de iniciar el tratamiento con everolimus (Afinitor) y ajustar ulteriormente la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se han observado respuestas con concentraciones mínimas de apenas 2 ng/ml; por ello, una vez lograda una eficacia aceptable, puede que no sea necesario aumentar más la dosis.

El tratamiento de las reacciones adversas graves o intolerables puede exigir la reducción momentánea de la dosis o la interrupción del tratamiento con everolimus (Afinitor) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Si hace falta reducir la dosis en pacientes que están recibiendo 2,5 mg diarios, se debe pensar en administrarla en días alternos.

Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP)

Se debe ejercer cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si fuera necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, reduzca la dosis diaria de everolimus (Afinitor) en un 50% aproximadamente. Tal vez sea necesario reducir aún más la dosis para mitigar las reacciones adversas (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES). Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus unas dos semanas después de la adición de un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP. Si se suspende la administración del inhibidor moderado, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar dicho inhibidor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Inductores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4. Los pacientes que estén recibiendo también inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fármacos antiepilépticos inductores de enzimas) pueden necesitar una dosis mayor de everolimus (Afinitor) para lograr concentraciones mínimas de entre 5 y 15 ng/ml. Si las concentraciones son inferiores a 5 ng/ml, puede aumentarse la dosis diaria en 2,5 mg cada 2 semanas, comprobando la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

concentración mínima y evaluando la tolerabilidad antes de aumentarla. Si se suspende la administración del inductor potente, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar dicho inductor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por ASCG

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Se medirán las concentraciones mínimas unas dos semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de dosis y después de iniciar o modificar la coadministración de inductores o inhibidores del CYP3A4 (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES). Se debe ajustar la dosis con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus de entre 5 y 15 ng/ml, según la tolerabilidad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Posología en poblaciones especiales**Población pediátrica**

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos aquejados de ASCG son coherentes con las indicadas para la población adulta que padece este tumor. No se ha estudiado la administración de Afinitor en pacientes pediátricos menores de tres años aquejados de ASCG y en la actualidad no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada (de 65 años como mínimo)

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes con disfunción renal

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Pacientes con disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh):

- Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, ~~pulmonar~~ o pancreático y carcinoma de células renales avanzado: la dosis debe reducirse a 5 mg diarios.
- ASCG: debe reducirse la dosis un 50% aproximadamente y ajustarse hasta lograr unas concentraciones mínimas de entre 5 y 15 ng/ml.

En los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh):

- No se ha estudiado el everolimus en pacientes con disfunción hepática grave y no se recomienda su uso en dicha población de pacientes (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de la clase farmacológica de los derivados de la rapamicina. Se han descrito casos de neumonitis no infecciosa (como la neumopatía intersticial) en pacientes que tomaban Afinitor (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Algunos de ellos han sido graves y en raras ocasiones, mortales.

Se debe considerar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en quienes se hayan descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no farmacológicas por medio de estudios apropiados. Se debe pedir al paciente que comunique sin demora los síntomas respiratorios nuevos o que estén empeorando.

Los pacientes en los que aparezcan signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa y que presenten pocos o ningún síntoma pueden continuar su tratamiento con Afinitor sin modificar la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Si los síntomas son moderados, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren. Puede ser necesario el uso de corticoesteroides.

- En los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, ~~pulmonar~~ o pancreático o con carcinoma de células renales avanzado se puede volver a administrar Afinitor en dosis de 5 mg diarios.
- En pacientes con ASCG se puede reanudar el tratamiento con Afinitor administrando una dosis diaria aproximadamente un 50% inferior a la que se administraba con anterioridad.

Si los síntomas de neumonitis no infecciosa son graves, se debe interrumpir el tratamiento con Afinitor y puede estar indicado administrar corticoesteroides hasta que desaparezcan los síntomas clínicos.

- En los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, ~~pulmonar~~ o pancreático o con carcinoma de células renales avanzado, según las circunstancias clínicas individuales, se puede reanudar el tratamiento con Afinitor administrando una dosis reducida de 5 mg diarios.
- En los pacientes con ASCG, según las circunstancias clínicas individuales, se puede reanudar el tratamiento con Afinitor administrando una dosis diaria un 50% inferior, aproximadamente, a la que se administraba con anterioridad.

Infecciones

Afinitor tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer bacteriosis, micosis, virosis o infestaciones por protozoos, incluidas las infecciones por patógenos oportunistas (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se han descrito infecciones locales y generales que comprenden neumonías, otras bacteriosis, micosis invasoras, como aspergilosis o candidiasis, y virosis, como la reactivación del virus de la hepatitis B, en pacientes tratados con Afinitor. Algunas de esas infecciones fueron graves (p. ej., provocaron una insuficiencia respiratoria o hepática) y ocasionalmente, mortales.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infección asociado a Afinitor. Antes de instaurar el tratamiento con Afinitor deben tratarse las infecciones en curso. Durante el tratamiento con Afinitor se debe estar atento a los síntomas y signos de infección; si se diagnostica una infección, hay que instaurar de inmediato el tratamiento adecuado y estudiar la posibilidad de suspender temporal o definitivamente la administración de Afinitor.

Si durante el tratamiento con Afinitor se diagnostica una micosis invasora generalizada, suspenda la administración de Afinitor e inicie un tratamiento antimicótico adecuado.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Reacciones de hipersensibilidad

Con el uso de everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad con síntomas tales como anafilaxia, disnea, crisis vasomotoras, dolor torácico o edema angioneurótico (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria), entre otros (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Úlceras bucales

Se han observado úlceras, estomatitis y mucositis bucales en pacientes tratados con Afinitor (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En esas situaciones se recomiendan los tratamientos tópicos, pero no los colutorios a base de alcohol etílico o de peróxido, que pueden empeorar la afección. No se deben utilizar antimicóticos, salvo si se ha diagnosticado una micosis (véase el apartado INTERACCIONES).

Insuficiencia renal

Se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos mortales, en pacientes tratados con Afinitor (véanse los apartados REACCIONES ADVERSAS y VIGILANCIA Y PRUEBAS DE LABORATORIO).

Vigilancia y pruebas de laboratorio

Función renal

En los ensayos clínicos se han notificado elevaciones de la creatinina sérica, usualmente leves, y proteinuria (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda vigilar la función renal, lo que incluye determinar la urea en sangre (BUN), las proteínas urinarias o la creatinina sérica, antes de iniciar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante el mismo.

Glucemia y perfil lipídico

En los ensayos clínicos se ha observado hiperglucemia e **hipertrigliceridemia** (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se aconseja vigilar la **glucemia y perfil lipídico** en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante el mismo. Se debe lograr un control óptimo de la glucemia **y lípidos** antes de empezar a administrar Afinitor.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Magnitudes hematológicas

En los ensayos clínicos se han registrado cifras reducidas de hemoglobina, linfocitos, trombocitos y neutrófilos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se aconseja la supervisión del hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante el mismo.

Interacciones farmacológicas

Se debe evitar la administración de Afinitor con inhibidores potentes del CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP) (véase el apartado INTERACCIONES).

Se debe ejercer cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si fuera preciso administrar Afinitor con un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, se vigilará estrechamente al paciente por si se producen efectos adversos y en caso necesario se reducirá la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

Afinitor no debe administrarse con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP (véase el apartado INTERACCIONES), pero si ello fuera imprescindible, hay que vigilar estrechamente la respuesta clínica del paciente. Se debe estudiar un aumento de la dosis de everolimus (Afinitor) si este se administra junto con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP y no es

posible recurrir a otro tratamiento (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

Disfunción hepática

No se recomienda la administración de Afinitor en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Vacunas

Durante el tratamiento con Afinitor deben evitarse la administración de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos) y el contacto estrecho con personas que hayan recibido tales vacunas (véase el apartado INTERACCIONES).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

REACCIONES ADVERSAS

Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, ~~pulmonar~~ o pancreático y carcinoma de células renales avanzado

La información sobre reacciones adversas se basa principalmente en datos procedentes de tres ensayos fundamentales aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo:

- RADIANT-3 (CRAD001C2324): Afinitor más un tratamiento complementario óptimo en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. La duración mediana del tratamiento enmascarado de estudio fue de 37,8 semanas en los pacientes que recibieron Afinitor y de 16,1 semanas en los del grupo del placebo.
- RADIANT-2 (CRAD001C2325): Afinitor más octreotida de absorción lenta en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides) principalmente de origen gastrointestinal ~~o pulmonar~~. La duración mediana del tratamiento enmascarado de estudio fue de 37,0 semanas en los pacientes que recibieron Afinitor y de 36,6 semanas en los del grupo del placebo.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): Afinitor más un tratamiento complementario óptimo en pacientes con carcinoma de células renales avanzado. La duración mediana del tratamiento enmascarado de estudio fue de 141 días en los pacientes que recibieron Afinitor y de 60 días en los del grupo del placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia igual o superior al 10% en al menos un ensayo fundamental y, a juicio del investigador, presuntamente relacionadas con el tratamiento) fueron (en orden decreciente): estomatitis, exantema, diarrea, fatiga, infecciones, astenia, náuseas, edema periférico, falta de apetito, cefalea, neumonitis, disgeusia, epistaxis, inflamación de la mucosa, pérdida de peso, vómitos, prurito, tos, disnea, piel seca, anomalías ungulares y fiebre (pirexia). Las reacciones adversas de grado 3 ó 4 más frecuentes

(frecuencia igual o superior al 2% en al menos un ensayo fundamental) fueron: estomatitis, fatiga, diarrea, infecciones, neumonitis, y diabetes mellitas, **disnea y deshidratación**.

La Tabla 2 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas con una incidencia igual o superior al 5% en los pacientes que recibieron Afinitor (10 mg/día) en al menos uno de los ensayos fundamentales; todos los términos incluidos se basan en el mayor porcentaje registrado en un ensayo fundamental.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

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

Tabla 2 Reacciones adversas registradas en al menos un ensayo fundamental y por lo menos en el 5% de los pacientes, con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo

Clase de órgano, aparato o sistema	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Falta de apetito ²	Diabetes mellitus
Trastornos vasculares		Hipertensión
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, cefalea	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos, neumonitis ³ , epistaxis, disnea	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ⁴ , diarrea, náuseas, vómitos	Xerostomía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, piel seca, prurito, anomalías ungulares	Acné
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia, inflamación de la mucosa, edema periférico, fiebre (pirexia)	
Pruebas complementarias	Pérdida de peso	

¹ Incluye todas las infecciones notificadas en la clase de órgano, aparato o sistema y los casos aislados de infecciones oportunistas, incluida la reactivación de la hepatitis B ($< 1\%$),

² Notificada como *anorexia* en el ensayo RECORD-1, según el MedDRA (v11.0).

³ Incluye: alveolitis, neumopatía intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis, hemorragia alveolar pulmonar y toxicidad pulmonar.

⁴ Incluye la estomatitis aftosa y las úlceras bucales y linguales.

A continuación se detallan otras reacciones adversas importantes cuya frecuencia fue mayor en el grupo de Afinitor que en el del placebo, aunque inferior al 5%, en al menos un ensayo fundamental. Todos los términos incluidos se basan en el mayor porcentaje registrado en un ensayo fundamental.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Infrecuente: aplasia exclusivamente eritrocítica (eritroblastopenia) (<1%).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: deshidratación (2,5%), agravamiento de la diabetes mellitus existente (1,1%).

Infrecuente: diabetes mellitus de nueva aparición (<1%).

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: insomnio (3,3%).

Trastornos del sistema nervioso

Infrecuente: ageusia (<1%).

Trastornos cardíacos

Infrecuente: insuficiencia cardíaca congestiva (<1%).

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuente: embolia pulmonar (1,5%), hemoptisis (1,1%).

Infrecuente: síndrome de dificultad respiratoria aguda (edema pulmonar fulminante) (<1%).

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: dolor bucal (3,7%), dolor abdominal (3,6%), dispepsia (2,9%), disfagia (2,6%).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: eritrodisestesia palmoplantar (4,7%), eritema (3,7%).

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Frecuente: artralgia (2,8%).

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: proteinuria (2,5%), insuficiencia renal (2,3%, incluida la insuficiencia renal aguda), micción diurna elevada (1,8%).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuente: dolor torácico (1,1%).

Infrecuente: cicatrización deficiente de heridas (<1%).

Se han observado casos individuales de hemorragias de grado 1 en diversos sitios.

Se observaron anomalías de laboratorio importantes en al menos un ensayo fundamental, con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo.

En los tres ensayos fundamentales, la mayoría de las anomalías de laboratorio importantes observadas se registraron con una frecuencia $\geq 10\%$ (enumeradas por orden decreciente de frecuencia):

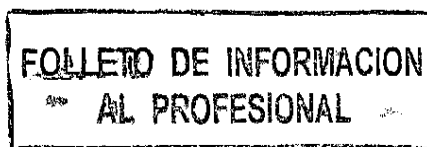
Cifras reducidas de magnitudes hematológicas tales como hemoglobina, linfocitos, trombocitos y neutrófilos. Cifras elevadas de magnitudes bioquímicas, como colesterol, triglicéridos, glucosa, aspartato-transaminasa, creatinina, alanina-aminotransferasas y bilirrubina. Cifras reducidas de magnitudes bioquímicas, como fosfato y potasio.

La mayoría de las anomalías eran leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Las anomalías de grado 4 solo se observaron con una incidencia $\leq 2,2\%$ y abarcaron aumentos de las cifras de creatinina (1%), alanina-aminotransferasa (ALT), bilirrubina y glucosa (cada cifra <1%) y reducciones en las cifras de linfocitos (2,2%), hemoglobina (2%), neutrófilos, trombocitos y fosfato (cada cifra <1%). Las cifras reducidas de potasio, de grado 4, solamente se registraron en los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides), principalmente de origen gastrointestinal ~~e pulmonar~~, con una incidencia del 2%.

ASCG

Los datos descritos a continuación representan la exposición a Afinitor ($n = 28$) en un estudio de fase II sobre tratamiento del ASCG. Dieciséis de los 28 pacientes recibieron everolimus (Afinitor) durante al menos 21 meses. La exposición se elevó en total a 49,0 años-paciente. Su edad mediana era de 11 años (tenían entre 3 y 34 años de edad).

Las reacciones adversas más frecuentes (con una frecuencia del 10% o superior y, a juicio del investigador, presuntamente relacionadas con el tratamiento) fueron: infecciones, estomatitis, fiebre, dermatitis acneiforme, diarrea, acné, tos, hipertrigliceridemia y disminución de la cifra de leucocitos. Las únicas reacciones adversas de grado 3 fueron infecciones (casos individuales de sinusitis, neumonía, infección dental y bronquitis vírica) y casos individuales de estomatitis y de disminución de la cifra de leucocitos. No se notificaron reacciones adversas de grado 4.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

La tabla 3 resume las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento que se notificaron con una frecuencia $\geq 5\%$. 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.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas al menos en el 5% de los pacientes

	Frecuencia	Afinitor		
		Todos los grados	N = 28	
			Grado 3	Grado 4
	%	%	%	
Reacción adversa de cualquier tipo		100	18	0
Infecciones e infestaciones				
Infecciones ^a	Muy frecuente	89	14	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipertrigliceridemia ^b	Muy frecuente	11	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	Muy frecuente	11	0	0
Inflamación faríngea	Frecuente	7,1	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis	Muy frecuente	79	3,6	0
Diarrea	Muy frecuente	21	0	0
Gastritis	Frecuente	7,1	0	0
Vómitos	Frecuente	7,1	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	25	0	0
Acné	Muy frecuente	11	0	0
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fiebre	Muy frecuente	29	0	0
Inflamación de la mucosa	Frecuente	7,1	0	0
Pruebas complementarias				
Disminución de la cifra de leucocitos ^c	Muy frecuente	11	3,6	0
Elevación de los triglicéridos sanguíneos ^b	Frecuente	7,1	0	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Frecuencia	Afinitor		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%
CTCAE v. 3.0			
^a Todas las infecciones notificadas; el protocolo exigía clasificar todas las infecciones como reacciones adversas (las notificadas comprendían infecciones de las vías respiratorias superiores, sinusitis y otitis medias).			
^b Notificada como anomalía de laboratorio en el 43% de los pacientes.			
^c Notificada como anomalía de laboratorio en el 54% de los pacientes.			

Otras reacciones adversas destacadas (de frecuencia inferior al 5%) comprenden:

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: ansiedad (3,6%).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: somnolencia (3,6%).

Trastornos vasculares

Frecuente: hipertensión (3,6%)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuente: trastorno respiratorio (3,6%).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: piel seca (3,6%), pitiriasis rosada (3,6%).

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: proteinuria (3,6%).

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

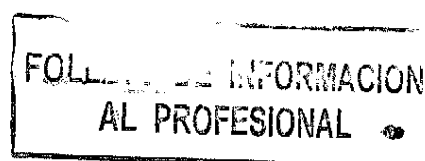
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Frecuente: fatiga (3,6%), edema periférico (3,6%)

Trastornos oculares

Frecuente: hiperemia ocular (3,6%).



Pruebas complementarias

Frecuente: disminución de la inmunoglobulina G sanguínea (3,6%).

No se incluyen las reacciones de grado 1 de las que sólo se registró un caso.

Anomalías de laboratorio importantes no notificadas como reacciones adversas

Se notificaron un caso de elevación de la concentración de aspartato-aminotransferasa (ASAT) y un caso de descenso de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN), ambos de grado 3. No se observaron anomalías de laboratorio de grado 4. Las anomalías de laboratorio observadas en más de un paciente (y enumeradas en orden decreciente de frecuencia) comprendían elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (89%), el colesterol total (64%), la alanina-aminotransferasa (43%), la glucosa (25%) y la creatinina (11%), y descensos de la hemoglobina (39%), la glucosa (29%) y la cifra de trombocitos (21%). La mayoría de ellas eran leves (grado 1).

Reacciones adversas de especial interés

En los ensayos clínicos, el everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de la hepatitis B, algunos de ellos mortales. Cabe esperar que ocurra una reactivación de las infecciones durante los períodos de inmunodepresión.

En los ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas desde la comercialización del producto, everolimus se ha asociado con casos de disfunción renal (algunos mortales) y proteinuria. Se aconseja la vigilancia de la función renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

INTERACCIONES

El everolimus es un sustrato del CYP3A4 y también es un sustrato y un inhibidor moderado de la bomba de expulsión de fármacos conocida como glucoproteína P (PgP). Por consiguiente, los fármacos que afectan al CYP3A4 o a la glucoproteína P pueden alterar la absorción y la eliminación posterior de everolimus.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

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

Sustancias 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 glucoproteína P (capaces de reducir la expulsión de everolimus de las células intestinales) pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Se debe evitar la administración simultánea de Afinitor con inhibidores potentes del CYP3A4 o de la PgP (como, por ejemplo, el ketoconazol, el itraconazol, el ritonavir, la claritromicina y la telitromicina).

Se apreció un significativo aumento de la exposición al everolimus (la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron unas 3,9 y 15 veces mayores, respectivamente) en los sujetos sanos que habían recibido everolimus junto con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4 e inhibidor de la glucoproteína P).

El tratamiento simultáneo con inhibidores moderados del CYP3A4 (como la eritromicina, el verapamilo, la ciclosporina, el fluconazol, el diltiazem, el amprenavir, el fosamprenavir o el aprepitant, entre otros) e inhibidores de la PgP exige cautela. Disminuya la dosis de Afinitor si lo administra junto con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se observó un aumento de la exposición al everolimus en sujetos sanos que recibieron everolimus junto con:

- eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la glucoproteína P; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 2,0 veces mayor y el AUC, 4,4 veces mayor).
- verapamilo (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la glucoproteína P; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 2,3 veces mayor y el AUC, 3,5 veces mayor).
- ciclosporina (sustrato del CYP3A4 e inhibidor de la glucoproteína P; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 1,8 veces mayor y el AUC, 2,7 veces mayor).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Algunos antimicóticos, como el fluconazol, y bloqueadores de los canales de calcio, como el diltiazem, son inhibidores moderados del CYP3A4 y de la PgP que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Durante el tratamiento con Afinitor no se deben consumir pomelos, jugo de pomelo, carambolas, naranjas amargas ni otros alimentos que puedan alterar la actividad de la glucoproteína P y del citocromo P450.

~~No se apreciaron diferencias en la C_{min} 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_{min} de everolimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 ó 5 mg.~~

Sustancias que pueden reducir las concentraciones sanguíneas de everolimus

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

Se debe evitar la administración simultánea de Afinitor con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP. Si debe administrarse Afinitor junto con un inductor potente del CYP3A4 o de la PgP (como la rifampicina o la rifabutina) puede que haya que ajustar la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La administración previa a sujetos sanos de múltiples dosis de rifampicina (inductor del CYP3A4 y de la PgP), en concreto, 600 mg diarios durante 8 días, seguida de una dosis única de everolimus por vía oral, casi triplicó la depuración de esta y redujo la C_{max} en un 58% y el AUC en un 63%.

Entre los inductores potentes del CYP3A4 que pueden aumentar el metabolismo del everolimus y reducir sus concentraciones sanguíneas figuran también la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*), corticoesteroides (como la dexametasona, la prednisona y la prednisolona), anticonvulsivos (como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína) y antirretrovíricos (como el efavirenzø y la nevirapina).

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas pueden alterarse a causa del everolimus

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Los estudios en sujetos sanos indican que no existen interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre Afinitor y dos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa: 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 a la depuración del everolimus (Afinitor).

In vitro, el everolimus es un inhibidor competitivo del metabolismo de la ciclosporina (sustrato del CYP3A4) y un inhibidor mixto del dextrometorfano (sustrato del CYP2D6). Tras la administración de una dosis oral de 10 mg al día o de 70 mg a la semana, la $C_{\text{máx}}$ media de everolimus en el estado de equilibrio es entre 12 y 36 veces menor que la K_i de la inhibición *in vitro* o inferior. Por consiguiente, no cabe esperar que el everolimus afecte al metabolismo de los sustratos del CYP3A4 y el CYP2D6.

La coadministración de everolimus y una formulación de absorción lenta de octreotida aumenta la $C_{\text{mín}}$ de octreotida con un cociente de medias geométricas (everolimus/placebo) de 1,47 (IC del 90%: 1,32–1,64), que probablemente no afecte de forma clínicamente significativa a la eficacia de everolimus en los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados.

Vacunas

Los inmunodepresores pueden alterar las respuestas a las vacunas, por lo que éstas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con Afinitor. Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con Afinitor (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Dichas vacunas son, por ejemplo, la antigripal intranasal, la antisarampionosa, la antiparotídica, la antirubeólica, la antipoliomielítica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamarílica, la vacuna contra la varicela y la vacuna antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *S. Typhi*.

EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Afinitor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en la reproducción, por ejemplo, embriotoxicidad y fetotoxicidad (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para el ser humano. Afinitor no debe administrarse a mujeres embarazadas, a menos que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

Ref.: MT 228286/10

Reg ISP N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Lactancia

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

Mujeres en edad de procrear

Debe aconsejarse a las mujeres en edad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Afinitor y en las 8 semanas siguientes a la finalización del tratamiento.

Fecundidad

A juzgar por los hallazgos preclínicos, el tratamiento con Afinitor puede menoscabar la fecundidad del varón (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

En los estudios con animales, el potencial de toxicidad aguda del everolimus fue bajo. 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 los seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una tolerabilidad aguda aceptable.

En todos los casos de sobredosis deben tomarse medidas generales de apoyo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El everolimus es un inhibidor de la transducción de señales específico de mTOR (el blanco de la rapamicina en los mamíferos) o, más concretamente, de mTORC1 (complejo 1 del «blanco de la rapamicina» en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-cinasa clave que desempeña una función esencial en la regulación del desarrollo, la proliferación y la supervivencia de la célula. 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

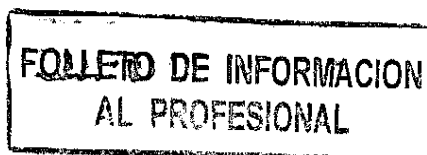
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

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.

Dos de los principales reguladores de la transducción de señales a través de mTORC1 son los supresores tumorales TSC1 (hamartina, cuyo déficit es la causa de la esclerosis tuberosa de tipo 1) y TSC2 (tuberina, cuyo déficit es la causa de la esclerosis tuberosa de tipo 2), que interactúan entre sí y forman un complejo. La pérdida o la inactivación de TSC1 o de TSC2 da lugar a altas concentraciones de Rheb-GTP, una GTPasa de la familia RAS que interactúa con el complejo mTORC1 para activarlo. La activación de mTORC1 pone en marcha una cascada de transducción de señales mediada por cinasas que incluye la activación de la S6K1. En el síndrome de esclerosis tuberosa, que es un trastorno genético, las mutaciones que inactivan a los genes de dichas proteínas (*TSC1* o *TSC2*) provocan la aparición de hamartomas en todo el organismo.

Propiedades farmacodinámicas

El everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (el blanco de la rapamicina en los mamíferos) y, más específicamente, del complejo de transducción de señales formado por mTOR y Raptor (mTORC1). mTOR es una serina-treonina-cinasa clave en el sistema de transducción de señales en cascada de PI3K/AKT; la regulación de este sistema falla en la mayoría de las neoplasias malignas humanas. El everolimus ejerce su actividad a través del receptor intracelular FKBP12 con el que interactúa con elevada afinidad. El complejo formado por la proteína FKBP12 y el everolimus se une a mTORC1 e inhibe la capacidad de éste para transducir señales. La transducción de señales a través de mTORC1 se efectúa por medio de la modulación de la fosforilación de efectores consecutivos en la serie, cuyos componentes más conocidos son los reguladores de la traducción S6K1 (cinasa 1 de la proteína ribosómica S6) y 4E-BP (proteína de fijación al factor de elongación 4E en los eucariontes). El desmantelamiento de la función de S6K1 y de 4E-BP1, como resultado de la inhibición de mTORC1, interfiere la traducción de los ARNm codificadores de proteínas que son esenciales para la regulación del ciclo celular, la glucólisis y la adaptación a las condiciones de hipoxia (baja concentración de oxígeno). Ello inhibe el desarrollo del tumor y la expresión de factores inducibles en condiciones de hipoxia (como el factor de transcripción HIF-1); la inhibición de tales factores reduce la expresión de otros factores implicados en la potenciación de los procesos angiogénicos tumorales (como el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF). El everolimus es un inhibidor potente del desarrollo y la proliferación de células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

de los vasos sanguíneos. Se ha observado que reduce la proliferación de células tumorales, la glucólisis y la angiogénesis en los tumores sólidos *in vivo*, en consonancia con el papel regulador central que cumple mTORC1, por lo que ofrece dos modos independientes de inhibición del crecimiento tumoral: una actividad celular antineoplásica directa y una inhibición del estroma tumoral.

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

Propiedades farmacocinéticas**Absorción**

En los pacientes con tumores sólidos avanzados, las concentraciones máximas de everolimus se alcanzan entre 1 y 2 horas después de una dosis oral de 5–70 mg administrada en ayunas o tras un refrigerio no graso. La $C_{máx}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg, tanto en las pautas diarias como en las semanales. A partir de los 20 mg/semana, la $C_{máx}$ aumenta de forma menos proporcional a la dosis, si bien el AUC se mantiene proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 70 mg.

Efecto de los alimentos

En los sujetos sanos, las comidas ricas en grasas redujeron la exposición sistémica a Afinitor (10 mg) (valorada según el AUC) en un 22% y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) en un 54%; las comidas que contenían pocas grasas redujeron el AUC en un 32% y la $C_{máx}$ en un

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

42%. Sin embargo, los alimentos no tuvieron ningún efecto aparente sobre la curva de concentración-tiempo en la fase posterior a la absorción.

Distribución

El cociente sangre/plasma del everolimus, que depende de la concentración en el intervalo de 5 a 5000 ng/ml, varía entre el 17% y el 73%. La cantidad de everolimus confinada al compartimento plasmático es de cerca del 20% a las concentraciones sanguíneas observadas en los pacientes oncológicos que toman Afinitor en dosis de 10 mg/día. La unión a proteínas plasmáticas es de un 74% en los sujetos sanos y pacientes con insuficiencia hepática moderada.

En ratas usadas como modelo, el everolimus administrado por vía intravenosa cruzó la barrera hematoencefálica de forma dependiente de 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 del everolimus se pudo comprobar asimismo en ratas que habían recibido dosis orales de everolimus.

Metabolismo

El everolimus es un sustrato del CYP3A4 y de la glucoproteína P. Luego de la administración oral, es el componente circulante principal en la sangre humana. Se han detectado seis metabolitos importantes del everolimus en dicho medio: tres metabolitos monohidroxilados, dos productos con anillos abiertos por hidrólisis y un conjugado fosfatidilcolínico del everolimus. Estos metabolitos se identificaron también en las especies animales de los estudios de toxicidad, y su actividad era unas cien veces menor que la del everolimus. Por consiguiente, se considera que la mayor parte de la actividad farmacológica del everolimus se debe al compuesto inalterado.

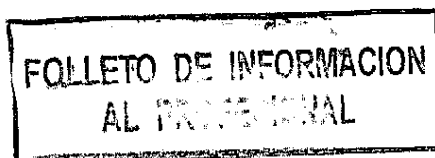
Eliminación

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

Farmacocinética en el estado de equilibrio

Tras la administración diaria o semanal de everolimus a pacientes con tumores sólidos avanzados, el $AUC_{0-\tau}$ de equilibrio fue proporcional a la dosis tanto en la gama de concentraciones de 5 a 10 mg con la pauta diaria como en la de 5 a 70 mg con la semanal.

Página 23 de 38



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Con la pauta diaria, el estado de equilibrio se alcanzó en dos semanas. La $C_{m\acute{a}x}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg en las pautas diaria y semanal, pero cuando las dosis son iguales o superiores a 20 mg/semana, la $C_{m\acute{a}x}$ aumenta de forma menos proporcional a la dosis y se alcanza al cabo de 1 ó 2 horas ($t_{m\acute{a}x}$) después de la administración. En el estado de equilibrio y con la pauta diaria, se observó una correlación significativa entre el $AUC_{0-\tau}$ y la concentración mínima anterior a la dosis. La semivida de eliminación media de everolimus es de 30 horas aproximadamente.

Pacientes con disfunción hepática

En 8 sujetos aquejados de disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), el AUC media de everolimus fue el doble de la registrada en 8 sujetos con función hepática normal. El AUC se correlacionaba de forma positiva con la concentración sérica de bilirrubina y con la prolongación del tiempo de protrombina, y de forma negativa con la concentración sérica de albúmina. No se ha evaluado el efecto de la disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con disfunción renal

En un análisis farmacocinético poblacional de 170 pacientes con cáncer avanzado, no se detectó ningún efecto significativo de la depuración de creatinina (25 a 178 ml/min) sobre la depuración oral de everolimus (CL/F). La disfunción renal posterior al trasplante (depuración de creatinina comprendida entre 11 y 107 ml/min) no afectó a la farmacocinética del everolimus en los pacientes que recibieron dicho trasplante.

Pacientes pediátricos

- No está indicado el uso de Afinitor en niños o adolescentes con cáncer (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).
- En pacientes aquejados de ASCG **no está indicado el uso en menores de 3 años**, las concentraciones mínimas intraindividuales del estado de equilibrio eran proporcionales a la dosis con dosis diarias de entre 1,5 y 14,6 mg/m² (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Pacientes de edad avanzada

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes oncológicos no se detectó ningún efecto significativo de la edad (entre 27 y 85 años) sobre 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 los pacientes oncológicos nipones y de raza blanca con función hepática similar.

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

Relación entre la exposición y la respuesta

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

En pacientes con ASCG, unas concentraciones mínimas más altas de everolimus parecen asociarse a mayores reducciones del volumen del tumor. Sin embargo, se han observado respuestas con concentraciones mínimas de apenas 2 ng/ml; por ello, una vez lograda una eficacia aceptable, puede que no sea necesario aumentar más la dosis (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

La supervivencia exenta de progresión tendía a prolongarse conforme aumentaba la C_{\min} (normalizada con respecto al tiempo) en los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (TNEp, razón de riesgos: 0,73; IC del 95%: 0,50–1,08) y en los pacientes con tumores carcinoides avanzados (razón de riesgos 0,66; IC del 95%: 0,40–1,08). La C_{\min} de everolimus afectó a la probabilidad de reducción del tamaño del tumor ($p < 0,001$), con cocientes de posibilidades de 1,62 y 1,46, respectivamente, cuando se modificó la exposición de 5 ng/ml a 10 ng/ml en los pacientes con TNEp avanzados y en los pacientes con tumores carcinoides avanzados.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

ESTUDIOS CLÍNICOS**Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, ~~pulmonar~~ o pancreático**

El estudio RADIANT-3 (CRAD001C2324) –un ensayo de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y multicéntrico, de comparación entre Afinitor más un tratamiento complementario óptimo (TCO) y el placebo más el mismo TCO en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (TNEp)– demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de Afinitor en comparación con el placebo debido a una prolongación 2,4 veces mayor de la supervivencia mediana exenta de progresión (SEP) (11,04 meses frente a 4,6 meses), que produjo una reducción del riesgo igual al 65% en la SEP (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0,35; IC del 95%: 0,27–0,45; $p < 0,0001$) (véase la Tabla 4 de la Figura 1).

En el estudio RADIANT-3 participaron pacientes con TNEp 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 con arreglo al grado de actividad de la OMS (0 *contra* 1 y 2). Como parte del tratamiento complementario óptimo se admitió el uso de análogos de la somatostatina.

El criterio principal de valoración del ensayo fue la supervivencia exenta de progresión (SEP) evaluada a través de los RECIST (criterios de evaluación de la respuesta aplicables a tumores sólidos). 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 (TRO), ya sean respuestas completas (RC) o bien parciales (RP), la duración de la respuesta y la supervivencia general (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 el placebo ($n=203$). Los datos demográficos estaban bien equilibrados (la edad mediana era de 58 años, el 55% eran varones y el 78,5%, de raza blanca).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg****Tabla 4 RADIANT-3—Resultados de supervivencia exenta de progresión**

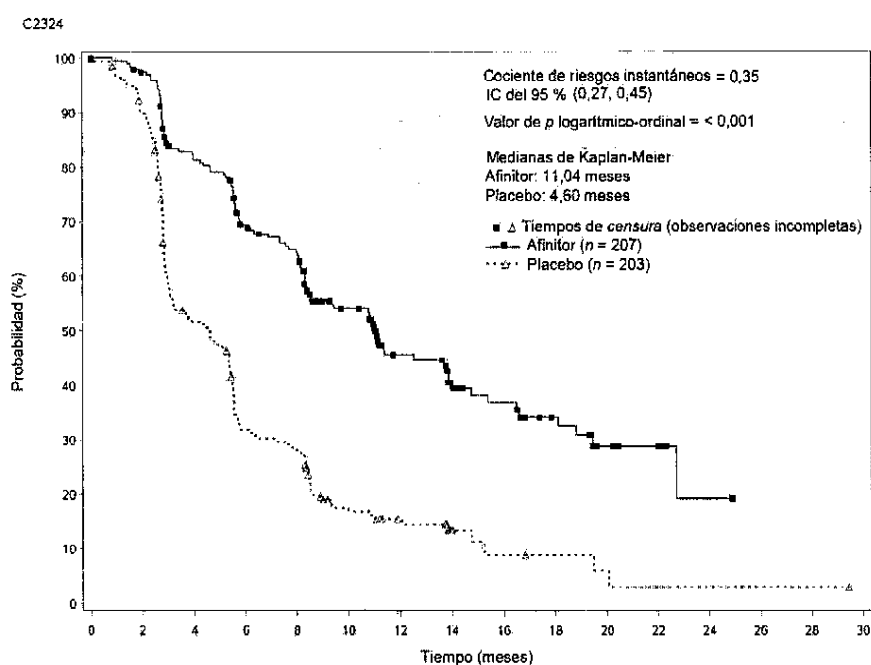
Análisis	N	Afinitor n=207	Placebo n=203	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p
	410	Supervivencia mediana exenta de progresión (meses) (IC del 95%)			
Examen radiológico efectuado por el investigador		11,04 (8,41–13,86)	4,60 (3,06–5,39)	0,35 (0,27–0,45)	<0,0001
Examen radiológico independiente*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

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Figura 1 **RADIANT-3—Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia exenta de progresión**

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

Los resultados generales de supervivencia son aún preliminares y no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general (HR=0,99 [IC del 95%: 0,68–1,43]). Es posible que el cambio por Afinitor sin enmascaramiento del 72,9% (148/203) de los pacientes del grupo del placebo, tras comprobarse la progresión de la enfermedad, dificultara la detección de cualquier diferencia relacionada con el tratamiento en la supervivencia general

El estudio RADIANT-2 (CRAD001C2325) –un ensayo de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y multicéntrico, de comparación entre Afinitor más octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR®) y el placebo más la misma formulación lenta de octreotida en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides) principalmente de origen gastrointestinal ~~o pulmonar~~ arrojó indicios de un beneficio clínico de Afinitor en comparación con el placebo al prolongar en 5,1 meses la supervivencia mediana exenta de progresión (SEP) (16,43 meses frente a 11,33 meses; HR: 0,77; IC del 95%: 0,59–1,00;

$p=0,026$), que provocó una reducción del riesgo del 23% en la SEP (véase la Tabla 5 y la Figura 2). Pese a que en el análisis principal no se alcanzó la significación estadística (el límite para considerar que había significación estadística fue una $p=0,0246$), los análisis adicionales en los que se hicieron ajustes debido a la existencia de *censura informativa* (censura dependiente del acontecimiento de interés) y desequilibrios en ambos grupos terapéuticos revelaron un efecto terapéutico favorable al everolimus.

En el estudio RADIANT-2 participaron pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides), principalmente de origen gastrointestinal ~~o pulmonar~~, que habían sufrido progresión tumoral en los 12 meses precedentes y tenían antecedentes de síntomas secretores. El 80,1% de los pacientes del grupo de Afinitor y el 77,9% de los pacientes del grupo del placebo recibieron tratamiento con el análogo de la somatostatina antes de su ingreso al estudio.

El criterio principal de valoración es la SEP evaluada a través de los RECIST. 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 secundarios de valoración son la seguridad, la mejor respuesta general, la duración de la respuesta y la supervivencia general.

En total, 429 pacientes fueron repartidos aleatoriamente en dos grupos (1:1) para recibir Afinitor en dosis de 10 mg/día ($n=216$) o el placebo ($n=213$), además de 30 mg de octreotida de absorción lenta (Sandostatín LAR® intramuscular) cada 28 días. Se apreciaron considerables desequilibrios en varios factores pronósticos importantes al inicio, que favorecían principalmente al grupo del placebo.

Análisis	N	Afinitor $n=216$	Placebo $n=213$	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p
	429	Supervivencia mediana exenta de progresión (meses) (IC del			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Análisis	N	Afinitor n=216 95%)	Placebo n=213	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p
Examen radiológico independiente*		16,43 (13,67–21,19)	11,33 (8,44–14,59)	0,77 (0,59–1,00)	0,026
Examen radiológico efectuado por el investigador		11,99 (10,61–16,13)	8,61 (8,08–11,14)	0,78 (0,62–0,98)	0,018

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

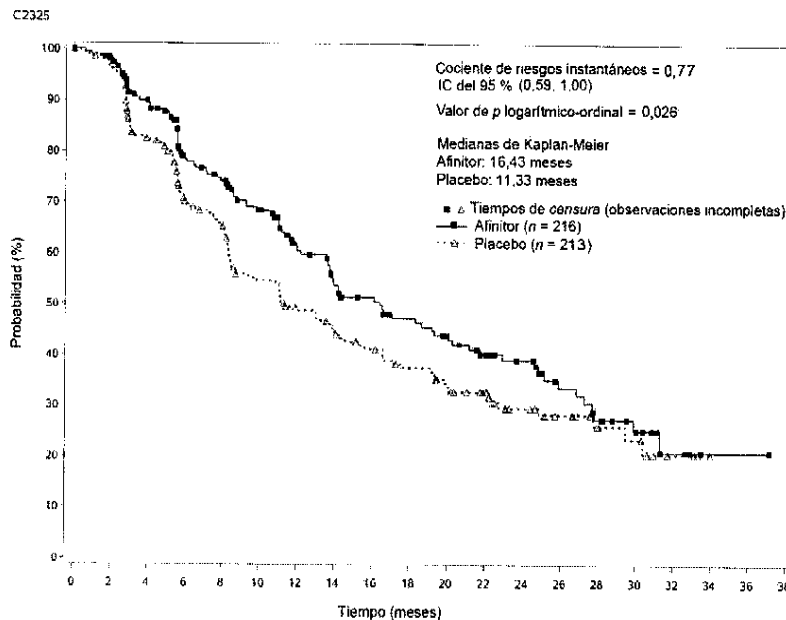
Los análisis adicionales en los que se hicieron ajustes debido a la existencia de *censura informativa* y desequilibrios en ambos grupos terapéuticos revelaron un efecto terapéutico favorable al everolimus. Los resultados de un análisis multivariable adicional en el que se corrigieron los desequilibrios existentes entre los grupos terapéuticos evidenciaron un HR de 0,73 (IC del 95%:0,56–0,97). Se utilizó un modelo de Cox con Ponderaciones de la Probabilidad Inversa de Censura (IPCW, *Inverse Probability of Censoring Weights*) para abordar y corregir la *censura informativa* y los desequilibrios presentes en las características iniciales entre ambos grupos de tratamiento. A partir del análisis con IPCW se ha estimado un HR igual a 0,60 (IC del 95%: 0,44–0,84), con un valor unilateral de $p=0,0014$, que es favorable al everolimus.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Figura 2 **RADIANT-2—Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia exenta de progresión**



Las tasas de SEP a los dieciocho meses fueron del 47,2% con el tratamiento de everolimus más octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR®) y del 37,4% con el placebo más octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR®).

Los resultados generales de supervivencia son aún preliminares y no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general (HR correspondiente al análisis ajustado prespecificado =1,00 [IC del 95%: 0,76–1,33]). Es posible que el cambio

por Afinitor sin enmascaramiento del 58,2% (124/213) de los pacientes del grupo del placebo, tras comprobarse la progresión de la enfermedad, dificultara la detección de cualquier diferencia relacionada con el tratamiento en la supervivencia general.

FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Carcinoma de células renales en estadio avanzado

El estudio RECORD-1 (CRAD001C2240) fue un estudio de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo de Afinitor (10 mg/día) con placebo (unido en ambos casos a un tratamiento de apoyo óptimo) que se realizó en pacientes con carcinoma de células renales metastásico que presentaban progresión tumoral a pesar del tratamiento previo con un VEGFR-TKI (inhibidor del dominio con actividad tirosina-cinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), como sunitinib, sorafenib o ambos. También se admitieron pacientes que habían sido tratados anteriormente con bevacizumab e interferón α . Se clasificó a los pacientes en estratos o grupos según la puntuación pronóstica del MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) (grupos de riesgo elevado, moderado o reducido) y el tratamiento antineoplásico anterior (1 *contra* 2 VEGFR-TKI previos).

El criterio principal de valoración fue la supervivencia exenta de progresión, documentada según los criterios RECIST y evaluada mediante un examen centralizado, independiente y enmascarado. Los criterios secundarios de valoración fueron la seguridad del fármaco, la tasa objetiva de respuesta tumoral, la supervivencia general, los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida. 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 (10 mg/día) sin enmascaramiento. El Comité Independiente de Vigilancia de Datos (CIVD) recomendó la finalización de este ensayo en el momento de realizar el segundo análisis intermedio por haberse satisfecho el criterio principal de valoración.

En total, 416 pacientes fueron repartidos aleatoriamente en proporción 2:1 para recibir Afinitor ($n = 277$) o bien placebo ($n = 139$). Las características demográficas estaban bien equilibradas (la mediana general de edades era 61 años [intervalo: 27–85 años], el 77% eran varones, el 88% eran de raza blanca y el 74% habían recibido un tratamiento previo con un VEGFR-TKI).

Los resultados de un análisis intermedio planificado indicaron que Afinitor era superior al placebo en lo referente al criterio principal de valoración de supervivencia exenta de progresión, ya que lograba una reducción estadísticamente significativa del 67% en el riesgo de progresión o muerte (véanse la Tabla 6 y la Figura 3).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 6 RECORD-1–Resultados de supervivencia exenta de progresión

Población	N	Afinitor n=277	Placebo n=139	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p
Supervivencia mediana exenta de progresión (meses) (IC del 95%)					
Análisis principal					
Todos los pacientes (examen central, independiente y enmascarado)	416	4,9 (4,0–5,5)	1,9 (1,8–1,9)	0,33 (0,25–0,43)	<0,001 ^a
Análisis complementarios o de sensibilidad					
Todos los pacientes (examen local realizado por el investigador)	416	5,5 (4,6–5,8)	1,9 (1,8–2,2)	0,32 (0,25–0,41)	<0,001 ^a
Puntuación pronóstica del MSKCC					
Riesgo reducido	120	5,8 (4,0–7,4)	1,9 (1,9–2,8)	0,31 (0,19–0,50)	<0,001 ^b
Riesgo moderado	235	4,5 (3,8–5,5)	1,8 (1,8–1,9)	0,32 (0,22–0,44)	<0,001 ^b
Riesgo elevado	61	3,6 (1,9–4,6)	1,8 (1,8–3,6)	0,44 (0,22–0,85)	0,007 ^b
Tratamiento previo con VEGFR-TKI					
Sunitinib	184	3,9 (3,6–5,6)	1,8 (1,8–1,9)	0,34 (0,23–0,51)	<0,001 ^b
Sorafenib	124	5,9 (4,9–11,4)	2,8 (1,9–3,6)	0,25 (0,16–0,42)	<0,001 ^b
Sunitinib y sorafenib	108	4,0 (3,6–5,4)	1,8 (1,8–2,0)	0,32 (0,19–0,54)	<0,001 ^b

^a Prueba del orden logarítmico, estratificada según la puntuación pronóstica.

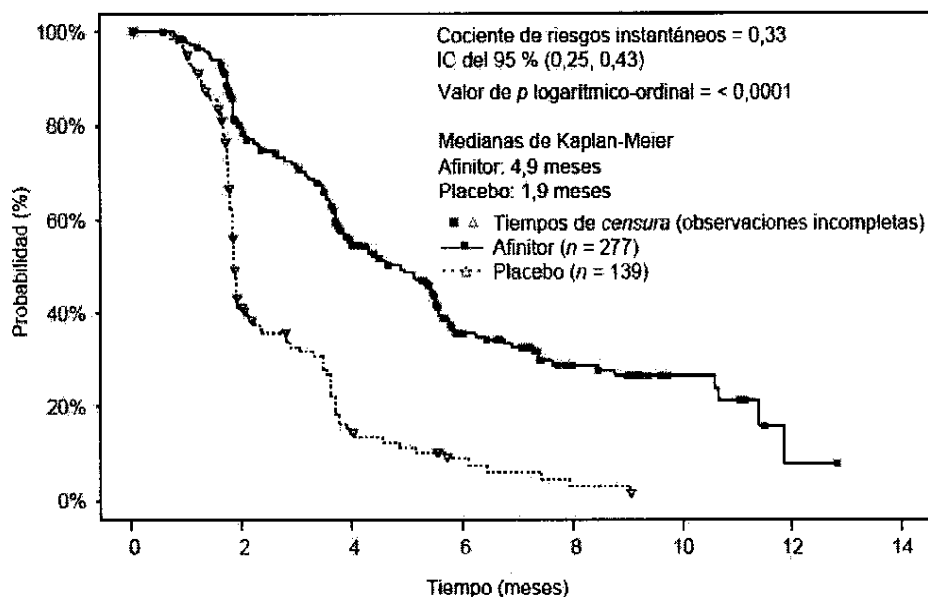
^b Prueba del orden logarítmico unilateral, no estratificada.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Figura 3 RECORD-1 - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia exenta de progresión



El porcentaje de supervivencia exenta de progresión a los seis meses fue del 36% en el grupo de Afinitor y del 9% en el del placebo.

Se observaron respuestas tumorales objetivas (y confirmadas) en 5 pacientes (2%) del grupo de Afinitor, pero no en el grupo del placebo. Por lo tanto, la supervivencia exenta de progresión es reflejo de lo que ocurre en la población en la que la enfermedad se ha estabilizado (que viene a ser el 67% de las personas que recibieron Afinitor).

No se apreció una diferencia estadísticamente significativa relacionada con el tratamiento en la supervivencia general, pero hubo una tendencia favorable a Afinitor (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0,82; IC del 95%: 0,57–1,17; $p=0,137$). El cambio por Afinitor sin enmascaramiento en el grupo del placebo, tras comprobarse la progresión de la enfermedad, dificultó la detección de cualquier diferencia relacionada con el tratamiento en la supervivencia general.

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; IC del 95%: 0,53–1,06; $p=0,053$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg****ASCG**

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

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación del volumen del ASCG durante la fase principal de tratamiento de 6 meses, evaluada mediante un examen centralizado e independiente de las radiografías. Tras dicha fase, los pacientes podían pasar a la fase de extensión del tratamiento, en la que se evaluaba el volumen del ASCG cada seis meses.

En conjunto, recibieron tratamiento con Afinitor 28 pacientes, cuya mediana de edad era de 11 años (intervalo: 3–34 años) y de los que el 61% eran varones y el 86% eran de raza blanca. Trece pacientes (46%) presentaban un ASCG secundario de menor tamaño, que en 12 de ellos se situaba en el ventrículo contralateral.

Afinitor se asoció a una reducción clínicamente importante y estadísticamente significativa del volumen del ASCG primario a los 6 meses respecto al volumen inicial ($p < 0,001$). La disminución del volumen del tumor fue más rápida durante los tres primeros meses de tratamiento, y la respuesta se mantuvo en las evaluaciones ulteriores (véase la Tabla 7). Ningún paciente presentó lesiones nuevas, empeoramiento de la hidrocefalia ni aumento de la presión intracraneal, y en ninguno hubo que recurrir a la resección quirúrgica ni a otros tratamientos del ASCG.

Tabla 7 Respuesta del ASCG primario al tratamiento con Afinitor

Volumen del ASCG (cm ³)	Examen centralizado independiente					
	Inicial N = 28	3 meses N = 26	6 meses N = 27	12 meses N = 26	18 meses N = 18	24 meses N = 8
Media	2,45	1,47	1,33	1,26	1,45	1,05
Mediana	1,74	0,84	0,93	0,84	0,90	0,57
Intervalo	0,49–14,23	0,25– 8,32	0,31– 7,98	0,29– 8,18	0,33– 5,20	0,33– 3,66
Reducción desde el inicio						
Media		1,08	1,19	1,07	1,46	1,01
Mediana		0,63	0,83	0,85	0,74	0,46
Intervalo		-0,12–5,91	0,06– 6,25	0,02– 6,05	-0,24–9,03	0,12– 3,79
Reducción porcentual desde el inicio, n (%)						
≥ 50%		10 (38)	9 (33)	9 (35)	8 (44)	3 (38)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

Volumen del ASCG (cm ³)	Examen centralizado independiente				
≥ 30%	17 (65)	21 (78)	20 (77)	12 (67)	6 (75)
> 0%	25 (96)	27 (100)	26 (100)	16 (89)	8 (100)
Sin cambios	0	0	0	1 (6)	0
Crecimiento del tumor respecto al	1 (4)	0	0	1 (6)	0

El análisis principal se fundaba en:

- La variación del volumen del ASCG primario según la evaluación del investigador local ($p < 0,001$): en el 75% de los pacientes se redujo al menos un 30% y en el 39% se redujo al menos un 50%.
- La variación del volumen total del ASCG según la revisión centralizada independiente ($p < 0,001$) o la evaluación del investigador local ($p < 0,001$).

Un paciente satisfizo el criterio preestablecido de éxito del tratamiento (reducción del volumen del ASCG superior al 75%) y se le retiró temporalmente el tratamiento del ensayo, pero en los tres meses siguientes se constató que el ASCG había vuelto a crecer y se reanudó el tratamiento.

El everolimus se asoció a una reducción clínicamente significativa de la frecuencia general de convulsiones a los 6 meses respecto al inicio (mediana -1,0; $p=0,022$).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Se evaluó la toxicidad preclínica de everolimus en ratones, ratas, cerdos de raza *Minipig*, monos y conejos. Los órganos más afectados fueron los del aparato reproductor femenino y masculino en varias especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de espermatozoides en los epidídimos y atrofia uterina); los pulmones en ratones y ratas (aumento de macrófagos alveolares), y los ojos sólo en ratas (opacidades en la línea de sutura anterior del cristalino). Se observaron alteraciones renales de menor importancia en ratas (empeoramiento del depósito de lipofuscina en el epitelio tubular asociado a la edad, mayor frecuencia de hidronefrosis) y ratones (agravamiento de las lesiones de fondo). No hubo signos de nefrotoxicidad en los monos ni en los cerdos *Minipig*.

Al parecer, el everolimus agrava espontáneamente las enfermedades de fondo (miocarditis crónica en las ratas, infección del plasma y el corazón por el virus de Cocksackie 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 por lo general con una exposición sistémica que se ubicaba dentro del intervalo terapéutico o lo excedía, salvo en las ratas, en las que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg**

ocurrieron con una exposición inferior al intervalo terapéutico debido a la elevada distribución hística.

En un estudio de fecundidad efectuado en ratas machos, las dosis de 0,5 mg/kg o mayores alteraron la morfología testicular, y con 5 mg/kg, que se ubica dentro del intervalo de exposición terapéutica y que menoscabó la fecundidad masculina, se apreció una disminución de la motilidad de los espermatozoides, del número de cabezas de espermatozoides y de la concentración plasmática de testosterona. Hubo signos de reversibilidad. El everolimus no alteró la fecundidad de las hembras, pero atravesó la placenta y fue tóxico para el producto de

la concepción. En la rata causó embriotoxicidad y fetotoxicidad con una exposición sistémica inferior al nivel terapéutico. Ello se reflejó en la mortalidad y el menor peso fetal. Con dosis de 0,3 y 0,9 mg/kg se apreció una mayor incidencia de malformaciones y anomalías óseas (por ejemplo, hendidura esternal). En los conejos, el aumento de resorciones tardías fue una señal de embriotoxicidad.

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

Los estudios de genotoxicidad con criterios de genotoxicidad específicos no revelaron indicios de actividad clastógena ni mutágena. La administración de everolimus durante dos años a ratones y ratas tampoco reveló indicios de potencial cancerígeno, incluso cuando se utilizaron las dosis más elevadas, que eran, respectivamente, 3,9 y 0,2 veces mayores que la exposición clínica estimada para una dosis de 10 mg diarios.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase el envase exterior.



Ref.: MT 228286/10

Reg ISP N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Afinitor no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Afinitor debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna en especial.

Fabricante:

Véase el envase exterior.

Prospecto internacional

Información publicada en: noviembre de 2010

® = ~~marca registrada~~

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza.

