

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Afinitor®

Inhibidor de proteína-cinasas

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

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

~~2,5 mg: Los comprimidos llevan la marca «LCL» de un lado y «NVR» del otro.~~

~~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.

~~**Sustancia farmacéutica-Principio activo**~~

~~**Comprimidos de 2,5 mg**~~

~~Cada comprimido contiene 2,5 mg de everolimus.~~

~~**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

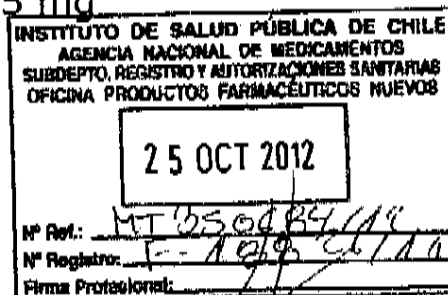
Hidroxitolueno butilado (E321), estearato de magnesio, lactosa monohidratada, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Afinitor está indicado para el tratamiento de:

- ~~Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales, en asociación con un inhibidor de la aromataasa, después de un tratamiento~~



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 2

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

endocrino, con receptores hormonales positivos, HER2-negativos en combinación con exemestano, después del fracaso del tratamiento con letrozol o anastrozol.

- Pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático.
- Pacientes con carcinoma avanzado de células renales, que no responden a la terapia con sunitinib o sorafenib
- Pacientes adultos con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.
- Pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado al complejo de esclerosis tuberosa quienes requieren intervención terapéutica pero no son candidatos a la resección quirúrgica curativa.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Afinitor se debe administrar por vía oral una vez al día, todos los días a la misma hora, sistemáticamente 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).

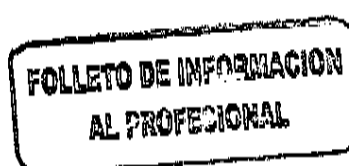
El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios clínicos y no ocurran reacciones adversas intolerables.

Población destinataria general**Adultos**

- Posología en el cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, en los tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático y en el carcinoma avanzado de células renales:

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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 3

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]**• Posología en el complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal:**

El tratamiento con Afinitor debe instaurarlo un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con TSC.

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

• Modificaciones posológicas en el cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, en los tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, en el carcinoma avanzado de células renales y en el complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal:

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

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

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si es 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 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 es 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 el astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado al complejo de esclerosis tuberosa (TSC):**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 4

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

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

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 un 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 los pacientes con ASCG:

Tabla 1 Dosis inicial recomendada de Afinitor en el tratamiento de pacientes con ASCG

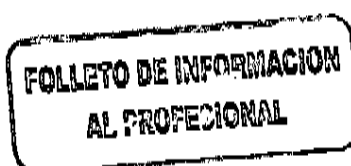
Superficie corporal	Dosis diaria inicial
≤1,2 m ²	2,5 mg
1,3 m ² a 2,1 m ²	5 mg
≥2,2 m ²	7,5 mg

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.

• **Modificaciones posológicas en el astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado al complejo de esclerosis tuberosa (TSC):**

Reacciones adversas: 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 cada dos días.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 5

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

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

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, reduzca la dosis diaria 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 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).

Análisis farmacológico de sangre en 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), o después de alguna modificación de la condición hepática (clase de Child-Pugh) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). 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).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 6

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Posología en poblaciones especiales

Población pediátrica

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con TSC asociado a un angiomiolipoma renal en ausencia de un ASCG.
- 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 a 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)

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes con disfunción renal

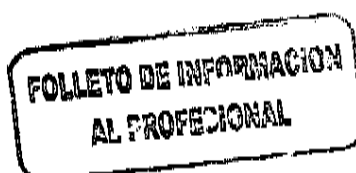
No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes con disfunción hepática

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma avanzado de células renales y complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal:

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 7,5 mg al día.
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 2,5 mg al día.
- Disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh): No se recomienda. En caso de que el beneficio descado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 2,5 mg.
- Deberá ajustarse la dosis si la condición hepática del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado al complejo de esclerosis tuberosa (TSC)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 7

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

La dosis inicial recomendada en los pacientes con ASCG que padecen una disfunción hepática se indica en la [Tabla 2](#).

No se recomienda el uso de Afinitor en los pacientes con ASCG y disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh).

Tabla 2 Dosis inicial de everolimus recomendada en los pacientes con ASCG y disfunción hepática

Superficie corporal	Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh)	Disfunción hepática moderada (Clase B de Child-Pugh)
≤1,2 m ²	2,5 mg cada dos días	No se recomienda
1,3 m ² a 2,1 m ²	2,5 mg al día	2,5 mg cada dos días
≥2,2 m ²	5 mg al día	2,5 mg al día

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre entera aproximadamente dos semanas después de comenzar el tratamiento o después de un cambio de la condición hepática del paciente (clase de Child-Pugh). 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).

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg**

Novartis

Página 8

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

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

Si los síntomas son moderados, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren. Tal vez sea necesario el uso de corticoesteroides. Afinitor puede volver a administrarse a una dosis diaria un 50% inferior a la que se administraba antes.

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. Afinitor puede volver a administrarse a una dosis diaria un 50% inferior a la que se administraba antes, según las circunstancias clínicas del individuo.

Infecciones

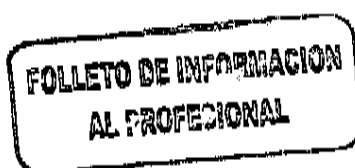
Afinitor tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer bacteriosis, micosis, virosis o infestaciones por protozoos, incluidas las infecciones por patógenos oportunistas (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se han descrito infecciones locales y generales, por ejemplo, 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.

Reacciones de hipersensibilidad

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 9

Folleto de Información al profesional

8 de diciembre de 2011

Afinitor®

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).

Ineficiencia 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 comenzar el tratamiento con Afinitor.

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).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 10

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Se debe tener 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 considerar la posibilidad de aumentar la dosis de everolimus (Afinitor) si este se administra 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).

Se debe tener cuidado a la hora de administrar Afinitor con sustratos orales del CYP3A4 de estrecho margen terapéutico, pues cabe la posibilidad de que ocurran interacciones farmacológicas. Si Afinitor se administra con dichos sustratos, es necesario observar al paciente por si se manifiestan los efectos indeseados descritos en el prospecto del sustrato en cuestión (véase el apartado INTERACCIONES).

Disfunción hepática

La exposición a everolimus es mayor en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh), véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

No se recomienda el uso de everolimus en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales, ni en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal o pancreático o con carcinoma avanzado de células renales o con complejo de esclerosis tuberosa aquejados de un angiomiolipoma renal con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh), salvo si el posible beneficio justifica el riesgo (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

No se recomienda el uso de everolimus en pacientes con ASCG que padecen una disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Vacunas

Durante el tratamiento con Afinitor se ha de evitar la administración de vacunas 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 2,5 mg

Novartis

Página 11

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

REACCIONES ADVERSAS

Posología en el cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, en los tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático y en el carcinoma avanzado de células renales:

Resumen del perfil toxicológico

La información sobre las reacciones adversas se basa principalmente en datos procedentes de cuatro ensayos clínicos de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo:

- **BOIFRO-2 (CRAD001Y2301):** Afinitor asociado a exemestano en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas, con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y positividad de receptores estrogénicos, resistentes al letrozol o anastrozol. A la fecha de cierre del análisis provisional (11 de febrero de 2011), la mediana de duración del tratamiento fue de 14,6 semanas en las pacientes del grupo de Afinitor y de 12,0 semanas en las del grupo del placebo más exemestano.
- **RADIANT-3 (CRAD001C2324):** Afinitor más un tratamiento complementario óptimo en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. La mediana de duración del tratamiento enmascarado del 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 mediana de duración del tratamiento enmascarado del 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 avanzado de células renales. La mediana de duración del tratamiento enmascarado del 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 (incidencia $\geq 10\%$ en al menos un ensayo de fase III y posiblemente relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron (en orden decreciente de frecuencia): estomatitis, exantema, diarrea, fatiga, infecciones, astenia, náuseas, edema periférico, disminución del apetito, cefalea, disgeusia, epistaxis, inflamación de la mucosa, neumonitis, disminución del peso, vómitos, prurito, tos, disnea, sequedad de piel, anomalías ungueales y pirexia. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia $\geq 2\%$ en al

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT350859/11

Reg. ISP N°: F-17670/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 12

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

menos un ensayo fundamental) fueron: estomatitis, fatiga, diarrea, infecciones, neumonitis y diabetes mellitus.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

La Tabla 3 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas con una incidencia $\geq 5\%$ 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.

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 las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 13

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

Tabla 3 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	Sequedad bucal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, piel seca, prurito, anomalías ungueales	Acné
Trastornos generales y en el lugar de la administración	Fatiga, astenia, inflamación de la mucosa, edema periférico, fiebre (pirexia)	
Pruebas complementarias	Disminución del 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 indican otras reacciones adversas importantes registradas con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo, pero con una incidencia inferior al 5%, en al menos un ensayo fundamental. Todos los términos incluidos se basan en el mayor porcentaje registrado en un ensayo fundamental.

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: Nueva aparición de diabetes mellitus (<1%)



Ref.: MT350859/11

Reg. ISP N°: F-17670/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 14

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Insomnio (3,3%)

Trastornos del sistema nervioso

Infrecuente: Ageusia (<1%)

Trastornos vasculares

Frecuente: Hemorragia (4,7%, en varios emplazamientos)

Infrecuente: Trombosis venosa profunda (<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: Eritrodíscatesia palmoplantar (4,7%), crítema (3,7%)

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

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%)

Trastornos generales y en el lugar de la administración

Frecuente: Dolor torácico (1,1%)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 15

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

Infrecuente: Cicatrización deficiente de heridas (<1%)

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 cuatro ensayos de fase III, la mayoría de las anomalías de laboratorio importantes observadas se registraron con una incidencia $\geq 10\%$ (enumeradas por orden decreciente de frecuencia):

Cifras reducidas de magnitudes hematológicas tales como hemoglobina, linfocitos, trombocitos y neutrófilos (o, en forma colectiva, pancitopenia). Cifras elevadas de magnitudes bioquímicas, como colesterol, triglicéridos, glucosa, aspartato-transaminasa, creatinina, alanina-transaminasas y bilirrubina. Cifras reducidas de magnitudes bioquímicas, como fosfato y potasio.

La mayoría de las anomalías eran leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Entre las anomalías de grado 4 hubo disminuciones de las cifras de linfocitos (2,2%), hemoglobina (2%) y potasio (2%), neutrófilos, trombocitos y fosfato (<1% en cada caso) y aumentos de las cifras de creatinina (1%), colesterol, aspartato-transaminasa, alanina-transaminasa, bilirrubina y glucosa (<1% en cada caso).

Complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal**Resumen del perfil toxicológico**

Los datos descritos a continuación se basan en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo entre Afinitor ($n=79$) y el placebo ($n=39$) que se realizó en pacientes con TSC asociado a un angiomiolipoma o con linfangioleiomiomatosis (LAM) esporádica asociada a un angiomiolipoma. La duración mediana del tratamiento enmascarado del estudio fue de 38,1 semanas (entre 2 y 105 semanas) en los pacientes del grupo de Afinitor y de 34,0 semanas (entre 9 y 112 semanas) en los que recibieron el placebo. La exposición total fue de 67,7 años-paciente en el grupo de Afinitor y de 29,9 años-paciente en el grupo del placebo. La edad mediana de los pacientes era de 31,0 años (entre 18 y 61 años). A la fecha de cierre del estudio, el 91,1% de los pacientes del grupo de Afinitor y el 66,7% de los del grupo del placebo permanecían en el estudio. No se observó ninguna diferencia evidente en la proporción de pacientes que dejaron de tomar el medicamento del estudio debido a reacciones adversas (el 2,5% de los del grupo de Afinitor y el 2,6% de los del placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$ y posiblemente relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron: estomatitis, hipercolesterolemia, acné, fatiga, anemia, elevación de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, leucocitopenia y náuseas. Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes (incidencia $\geq 2\%$ y posiblemente relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron: estomatitis y anorexia. Se notificó una muerte en el

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg**

Novartis

Página 16

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

grupo de Afinitor como resultado del estado epiléptico en un paciente que tenía antecedentes de convulsiones rebeldes; el investigador del estudio no consideró que pudiera guardar relación con el medicamento administrado.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

La Tabla 4 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas con una incidencia $\geq 5\%$ en pacientes que recibieron 10 mg de Afinitor por día en este ensayo clínico de fase III.

Las reacciones adversas descritas en este ensayo clínico de fase III se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, primero figuran las más frecuentes. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 4 Reacciones adversas registradas en por lo menos el 5% de los pacientes y con mayor asiduidad en el grupo de Afinitor que en el del placebo

Clase de órgano, aparato o sistema	Muy frecuente	Frecuente:
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías urinarias, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, leucocitopenia	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia	Hipofosfatemia, hiperlipidemia, falta de apetito, deficiencia de hierro
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, náuseas	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Dermatitis acneiforme, piel seca, pápulas
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas		Amenorrea, menstruación irregular
Trastornos generales y en el lugar de la administración	Fatiga	
Pruebas complementarias	Elevación de la lactato-deshidrogenasa sanguínea	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 17

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Incluye la estomatitis, la estomatitis aftosa y las úlceras bucales

A continuación se citan otras reacciones adversas importantes que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo, aunque con una incidencia <5%.

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuente: Hipersensibilidad (1,3%)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Disgeusia (3,8%), agusia (1,3%)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuente: Epistaxis (3,8%), pneumonitis (1,3%)

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: Insuficiencia renal aguda (1,3%)

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Frecuente: Menorragia (3,8%), hemorragia vaginal (3,8%), retraso de la menstruación (1,3%)

Anomalías de laboratorio importantes

La mayoría de las anomalías importantes que se observaron en el laboratorio se registraron con una frecuencia $\geq 10\%$ (enumeradas por orden decreciente de frecuencia):

Cifras reducidas de magnitudes hemáticas, por ejemplo, de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y trombocitos. Cifras elevadas de magnitudes bioquímicas, por ejemplo, de colesterol, triglicéridos, aspartato-transaminasa, alanina-transaminasa, glucosa y bilirrubina. Cifras reducidas de magnitudes bioquímicas, por ejemplo, de fósforo en sangre.

La mayoría de las anomalías observadas eran leves (de grado 1) o moderadas (de grado 2). Las anomalías de laboratorio de grado 3-4 más frecuentes fueron las reducciones de las cifras de fósforo (5,1%), fibrinógeno (2,5%), linfocitos y neutrófilos (1,3% en cada caso) y las elevaciones de fosfatasa-alcalina sérica, potasio, aspartato-transaminasa y alanina-transaminasa (1,3% en cada caso).

ASCG**Resumen del perfil toxicológico**

Los datos descritos a continuación representan la exposición a Afinitor ($n = 28$) en un estudio de fase II del tratamiento del ASCG. Dieciséis de los 28 pacientes recibieron everolimus (Afinitor)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT350859/11

Reg. ISP N°: F-17670/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 18

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

durante ≥ 21 meses. La exposición total fue de 49,0 años-paciente. Su edad mediana era de 11 años (tenían entre 3 y 34 años de edad).

Las reacciones adversas más frecuentes (de incidencia $\geq 10\%$ y, a juicio del investigador, presuntamente relacionadas con el tratamiento) fueron: infecciones, estomatitis, fiebre, dermatitis acneciforme, 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.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

La Tabla 5 resume las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento que se notificaron con una incidencia $\geq 5\%$. 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 las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 19

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]**Tabla 5 Reacciones adversas notificadas al menos en el 5% de los pacientes**

	Frecuencia	Afinitor		
		N=28		
		Todos los grados	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 acneliforme	Muy frecuente	25	0	0
Acné	Muy frecuente	11	0	0
Trastornos generales y en el lugar de la administración				
Fiebre	Muy frecuente	29	0	0
Inflamación de la mucosa	Frecuente:	7,1	0	0
Pruebas complementarias				
Disminución del número de leucocitos ^c	Muy frecuente	11	3,6	0
Aumento de triglicéridos sanguíneos ^b	Frecuente:	7,1	0	0

CTCAE, v. 3.0.

^a De cualquier tipo; el protocolo exigía que todas las infecciones se clasificaran como reacciones adversas (entre las infecciones descritas figuran infecciones en las vías respiratorias superiores, sinusitis y otitis media).

^b Notificada como anomalía de laboratorio en el 43% de los pacientes.

^c Notificada como anomalía de laboratorio en el 54% de los pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT350859/11

Reg. ISP N°: F-17670/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 20

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Otras reacciones adversas destacadas (registradas con una incidencia <5%) son:

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 en el lugar de la administración

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

Trastornos oculares

Frecuente: Hiperemia ocular (3,6%)

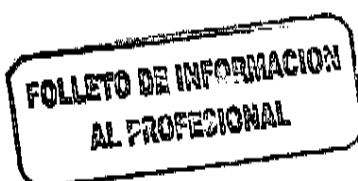
Pruebas complementarias

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-transaminasa (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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 21

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

paciente (y enumeradas en orden decreciente de frecuencia) comprendían elevaciones de la aspartato-transaminasa (89%), el colesterol total (64%), la alanina-transaminasa (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 fueron leves (de 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 periodos de inmunodepresión.

En los ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto, everolimus se ha asociado con casos de insuficiencia 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.

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 $C_{\text{máx}}$ 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).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 22

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

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. Es necesario disminuir la dosis de Afinitor si se 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 los 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).

Otros inhibidores moderados del CYP3A4 y de la PgP que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus son algunos antimicóticos (como el fluconazol) y los antagonistas del calcio (como el diltiazem).

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 o 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 o 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).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 23

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

La administración previa a sujetos sanos de múltiples dosis de rifampicina (inductor del CYP3A4 y de la P-gP), 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*), corticosteroides (como la dexametasona, la prednisona y la prednisolona), anticonvulsivos (como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitofina) y antirretrovíricos (como el efavirenzo y la nevirapina).

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas pueden alterarse a causa del everolimus

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 (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 C_{\max} media de everolimus en el estado estacionario es entre 12 y 36 veces menor que la K_i de la inhibición *in vitro* o inferior. Por consiguiente, no se considera probable que el everolimus afecte al metabolismo de los sustratos del CYP3A4 y el CYP2D6.

Un estudio en sujetos sanos demostró que la administración simultánea de una dosis oral de midazolam con everolimus aumenta la C_{\max} y el $AUC_{(0-\infty)}$ del midazolam en un 25% y 30%, respectivamente, pero la tasa de $AUC_{(0-\infty)}$ (cociente entre el AUC del metabolito 1-hidroximidazolam y el AUC del midazolam) y la semivida ($t_{1/2}$) terminal del midazolam no se vieron afectadas. Ello indica que la mayor exposición al midazolam se debe a los efectos que el everolimus ejerce en el sistema gastrointestinal cuando ambos fármacos se toman al mismo tiempo. Por consiguiente, el everolimus puede afectar a la biodisponibilidad de los fármacos coadministrados por vía oral que son sustratos del CYP3A4, pero no es probable que afecte a la biodisponibilidad de otros sustratos farmacéuticos del CYP3A4 que se administran por vías distintas de la oral, como la intravenosa, subcutánea o transdérmica (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La coadministración de everolimus y de octreotida de absorción lenta aumenta la C_{\min} de octreotida con un cociente de medias geométricas (everolimus/placebo) de 1,47 (IC del 90%:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT350859/11

Reg. ISP N°: F-17670/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 24

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

1,32 a 1,64), que es improbable que afecte de forma clínicamente significativa 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). Algunos ejemplos de tales vacunas son: la antigripal intranasal, la antisarampionosa, la antiparotídica, la antirubeólica, la antipoliomiélfica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamarílica, la vacuna contra la varicela y la vacuna antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *S. Typhi*.

La coadministración de everolimus y exemestano aumentó la C_{min} y la C_{2h} del exemestano en un 45% y 71%, respectivamente. No obstante, no se observaron diferencias en las concentraciones estacionarias correspondientes de estradiol (determinadas al cabo de 4 semanas) entre ambos grupos terapéuticos. No se observó un aumento de acontecimientos adversos relacionados con el exemestano en las pacientes con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales que recibieron la asociación. No es probable que el aumento de la concentración de exemestano tenga un impacto en la eficacia o la seguridad.

MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

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.

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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 25

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Lactancia

No se sabe si el everolimus se elimina en 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.

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 energía y de nutrientes. mTORC1 es un regulador esencial de la síntesis general de proteínas en las últimas etapas de la vía de PI3K/AKT; la regulación de esta vía falla en la mayoría de las neoplasias malignas humanas.

En el cáncer de mama, la activación de la vía de mTOR representa un cambio adaptativo fundamental y un factor de resistencia a la terapia endocrina. Se activan diversas vías de transducción de señales para evitar los efectos de la terapia endocrina. Una de esas vías es la PI3K/Akt/mTOR, que es activada de forma constitutiva en las células de cáncer de mama con carencia prolongada de estrógeno y resistencia a los inhibidores de la aromatasa. En dichas

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT350859/11

Reg. ISP N°: F-17670/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 26

Folleto de Información al profesional

8 de diciembre de 2011

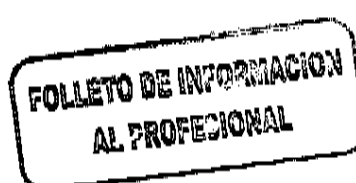
Afinitor®

células, la resistencia a los inhibidores de la aromatasas debida a la activación de Akt puede revertirse mediante la coadministración de everolimus.

Dos de los principales reguladores de la transducción de señales a través de mTORC1 son los supresores tumorales TSC1 (hamartina, cuyo déficit es la causa de la esclerosis tuberosa de tipo 1) y TSC2 (tuberina, cuyo déficit es la causa de la esclerosis tuberosa de tipo 2), que interactúan entre 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 eucariotes). 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 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 27

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

En un modelo neuronal murino de la esclerosis tuberosa (TSC) en el que el gen *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. Los ratones tratados con everolimus durante 23 días solamente (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_{max} 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_{max} 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 10 mg de everolimus (valorada según el AUC) en un 22% y la concentración plasmática máxima (C_{max}) en un 54%; las comidas que contenían pocas grasas redujeron el AUC en un 32% y la C_{max} en un 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT350859/11

Reg. ISP N°: F-17670/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 28

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

oncológicos que toman Afinitor en dosis de 10 mg/día. La unión a proteínas plasmáticas es de un 74% en los sujetos sanos y en los pacientes con disfunción 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 eliminación 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 estacionario

Tras la administración diaria o semanal de everolimus a pacientes con tumores sólidos avanzados, el AUC_{0-t} del estado estacionario 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. Con la pauta diaria, el estado estacionario se alcanzó en dos semanas. La $C_{máx}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg en las pautas diaria y semanal. En dosis de 20 mg/semana y mayores, el aumento de la $C_{máx}$ es menos proporcional a la dosis. El $t_{máx}$ es de 1 a 2 horas después de la administración. En el estado estacionario y con la pauta diaria, se observó una correlación significativa entre el AUC_{0-t} y la concentración mínima anterior a la administración de la dosis siguiente. La semivida de eliminación media del everolimus es de 30 horas aproximadamente.

Pacientes con disfunción hepática

La seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética del everolimus (Afinitor) se evaluaron en un estudio de administración de dosis orales únicas de everolimus realizado en 34 sujetos con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 29

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

disfunción hepática. En los sujetos con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh) la exposición al fármaco (es decir, el AUC_[0-inf]) fue 1,6, 3,3 o 3,6 veces mayor que la de los sujetos con función hepática normal, respectivamente. Las simulaciones de la farmacocinética tras dosis múltiples avalan las recomendaciones posológicas en los sujetos con disfunción hepática según la clase de Child-Pugh que les corresponda. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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 con trasplante.

Pacientes pediátricos

- Afinitor no está indicado en pacientes pediátricos con cáncer (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN) ni en pacientes pediátricos con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal en ausencia de un ASCG.
- En pacientes aquejados de ASCG, 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).

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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg**

Novartis

Página 30

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]**Relación entre la exposición y la respuesta**

Tras la administración diaria de 5 o 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 estacionario. 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 cIF-4G fue completa en todas las concentraciones mínimas (C_{min}) que siguieron a las dosis de 10 mg diarios.

En los 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 sin progresión tendía a prolongarse conforme aumentaba la C_{min} (normalizada con respecto al tiempo) en los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (TNEp, cociente de riesgos: 0,73; IC del 95%: 0,50–1,08) y en los pacientes con tumores carcinoides avanzados (cociente 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.

ESTUDIOS CLÍNICOS**Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales**

El estudio BOLERO-2 (CRAD001Y2301) es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento, multicéntrico y comparativo entre Afinitor + exemestano y el correspondiente placebo + exemestano realizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores estrogénicos, sin amplificación del gen *HER-2/neu*, que habían mostrado una recidiva o progresión del tumor durante un tratamiento previo con letrozol o anastrozol. Las pacientes fueron asignadas de forma aleatoria (en proporción 2:1) a los grupos de everolimus (10 mg diarios) o del placebo más el exemestano que se administró sin enmascaramiento en ambos grupos (en dosis de 25 mg diarios). La aleatorización incluyó una estratificación basada en la sensibilidad comprobada a la hormonoterapia anterior (sí o no) y en la presencia de metástasis viscerales (sí o no). La sensibilidad a la hormonoterapia previa se definió como 1) un beneficio clínico comprobado (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable [EE] ≥ 24 semanas) tras una o varias hormonoterapias previas para el cáncer



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 31

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

avanzado, o bien como 2) por lo menos 24 meses de hormonoterapia adyuvante antes de observar una recidiva.

El criterio de valoración principal del ensayo fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada mediante los Criterios de Evaluación de la Respuesta aplicables a los Tumores Sólidos (RECIST), tomando como base la evaluación del investigador (radiología local). Los análisis complementarios de la SSP se basaron en una evaluación radiológica central independiente.

Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia general (SG), la tasa general de respuesta (TGR), la tasa de beneficio clínico (TBC), la seguridad, el cambio de la calidad de vida (CCV) y el tiempo transcurrido hasta el deterioro del grado de actividad del ECOG (Grupo Cooperativo de Oncología del Este de Estados Unidos). Otros criterios de evaluación fueron las variaciones de los marcadores del recambio óseo al cabo de 6 y 12 semanas.

Setecientos veinticuatro pacientes (724) fueron asignadas de forma aleatoria, en proporción 2:1, al grupo de la asociación de everolimus (10 mg al día) + exemestano (25 mg al día) ($n = 485$) o al del placebo + exemestano (25 mg al día) ($n = 239$). Ambos grupos terapéuticos estaban equilibrados con respecto a las características demográficas iniciales de la enfermedad y los antecedentes de uso previo de anticoplásicos. La edad mediana de las pacientes era de 61 años (tenían entre 28 y 93 años de edad) y el 75% de ellas eran de raza blanca.

Los resultados de eficacia provienen de un análisis provisional realizado tras observar 359 casos de SSP locales y 217 casos de SSP centrales. Las pacientes del grupo del placebo + exemestano no cambiaron de grupo para recibir everolimus en el momento de la progresión.

El estudio reveló un beneficio clínico estadísticamente significativo con la asociación de everolimus + exemestano en comparación con la del placebo + exemestano, que se tradujo en una prolongación 2,4 veces mayor de la mediana de SSP (la mediana fue de 6,93 meses frente a 2,83 meses), lo cual dio por resultado una reducción del riesgo de progresión o muerte del 57% (cociente de riesgos instantáneos de la SSP: 0,43; IC del 95%: 0,35, 0,54; valor de p calculado mediante la prueba del orden logarítmico unilateral $<0,0001$, según la evaluación local del investigador; véanse la [Tabla 6](#) y la [Figura 1](#)).

El análisis de la SSP basado en la evaluación central radiológica central independiente corroboró estos resultados y demostró una prolongación 2,6 veces mayor de la mediana de SSP (la mediana fue de 10,58 meses frente a 4,14 meses), lo cual dio por resultado una reducción del riesgo de progresión o muerte del 64% (cociente de riesgos instantáneos de la SSP: 0,36; IC del 95%: 0,27, 0,47; valor de p calculado mediante la prueba del orden logarítmico unilateral $<0,0001$, véanse la [Tabla 6](#) y la [Figura 2](#) BOLER-2 - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión (evaluación radiológica independiente)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 32

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

Se observó una respuesta objetiva, a juzgar por la evaluación del investigador basada en los RECIST, en el 9,5% de las pacientes (IC del 95%: 7,0, 12,4) del grupo del everolimus + exemestano, y en el 0,4% de las pacientes (IC del 95%: 0,0-2,3) del grupo del placebo + exemestano ($p < 0,0001$ para la comparación intergrupar). El beneficio clínico en el grupo del everolimus + exemestano fue del 33,4% y en el grupo de comparación del 18,0%; $p < 0,0001$ (véase la [Tabla 6](#)).

Tabla 6 BOLERO-2 – resultados de eficacia

Análisis	Afinitor ^a N = 485	Placebo ^a N = 239	Tasa de riesgos instantáneos	Valor de p
Mediana de supervivencia sin progresión (meses) (IC del 95%)				
Evaluación radiológica efectuada por el investigador	6,93 (6,44 a 8,05)	2,83 (2,76 a 4,14)	0,43 (0,35 a 0,54)	<0,0001
Evaluación radiológica independiente	10,58 (9,53 a NA)	4,14 (2,83 a 5,75)	0,36 (0,27 a 0,47)	<0,0001
Mejor respuesta general (%; IC del 95%)				
Tasa objetiva de respuesta (TOR) ^b	9,5% (7,0 a 12,4)	0,4% (0,0 a 2,3)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Tasa de beneficio clínico (TBC) ^c	33,4% (29,2 a 37,8)	18,0% (13,3 a 23,5)	n/a ^d	<0,0001 ^e

^a Más exemestano.

^b Tasa objetiva de respuesta = proporción de pacientes con RC o RP

^c Tasa de beneficio clínico = proporción de pacientes con RC o RP o EE \geq 24 semanas.

^d No aplicable.

^e El valor de p se obtiene mediante la prueba exacta de Cochran-Mantel-Haenzel (CMH) usando una versión estratificada de la prueba de permutación de Cochran-Armitage.

No se disponía de datos de supervivencia general maduros en el momento en que se realizó el análisis provisional de la SSP. Se notificaron 83 muertes en el análisis provisional, que representan el 10,6% y el 13,0% de las defunciones de pacientes registradas en el grupo de everolimus + exemestano y del placebo + exemestano, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

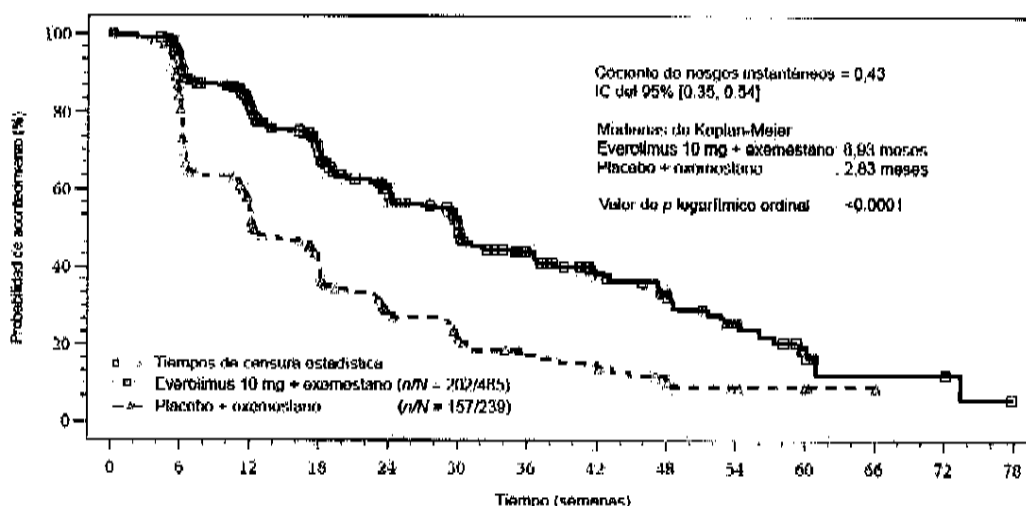
Página 33

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

Figura 1 BOLERO-2 - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión (evaluación radiológica del investigador)



Número de pacientes en riesgo		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Everolimus		185	156	129	112	94	75	57	41	28	18	8	3	3	0
Placebo		239	177	109	70	36	26	15	14	9	4	2	1	0	0

Se registraron tasas de SSP de nueve meses en el 40% de las pacientes que recibieron everolimus + exemestano y en el 15% de las pacientes del grupo del placebo + exemestano cuando la mediana de seguimiento fue de 7,6 meses.

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

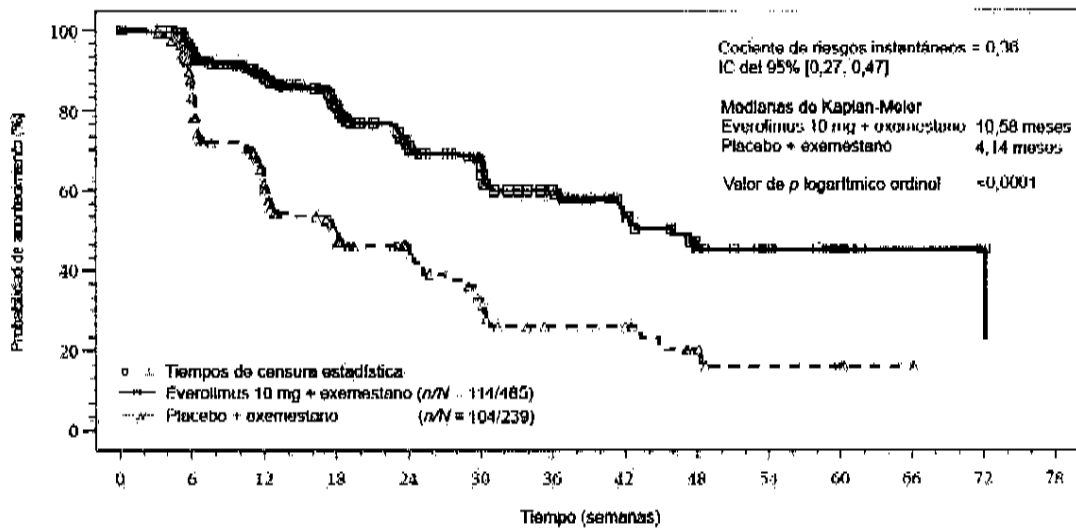
Página 34

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

Figura 2 BOLERO-2 - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión (evaluación radiológica independiente)



Número de pacientes en riesgo

Tiempo (semanas)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Everolimus	485	385	281	201	132	102	67	43	28	15	9	3	2	0
Placebo	239	166	94	55	33	20	11	11	6	5	1	1	0	0

El análisis planificado de la SSP por subgrupos, según la evaluación del investigador, corroboró el efecto estimado del tratamiento sobre la SSP. En todos los subgrupos analizados se observó un efecto terapéutico positivo con el everolimus + exemestano, con una razón estimada de riesgos instantáneos, en comparación con la asociación del placebo + exemestano, de entre 0,25 y 0,60 (véanse la [Tabla 7](#), la [Figura 3](#) y la [Figura 4](#)). Los análisis por subgrupos revelaron un efecto terapéutico homogéneo y consecuente, con independencia de la sensibilidad individual a la hormonoterapia previa y la presencia de metástasis visceral, y ello en todos los principales subgrupos demográficos y pronósticos.

Tabla 7 Análisis de la SSP según el investigador, por subgrupos. Grupo completo de análisis

n	Everolimus + Placebo + CRI ¹	exemestano + exemestano	IC del 95%
			Mediana de SSP (meses)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 35

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

	<i>n</i>	Everolimus exemestano	+ Placebo exemestano	+ CRI ¹	IC del 95%
		Mediana de SSP (meses)			
Sensibilidad a la hormonoterapia previa					
No	114	6,70	2,83	0,50	0,31, 0,83
Sí	610	6,93	2,92	0,43	0,34, 0,54
Presencia de metástasis visceral					
No	318	8,48	4,24	0,43	0,30, 0,60
Sí	406	6,18	2,69	0,44	0,34, 0,58
Grupo de edad					
<65 años	449	6,97	2,83	0,40	0,31, 0,52
≥ 65 años	275	6,44	4,01	0,53	0,37, 0,78
Región					
Asia	137	6,97	4,14	0,60	0,38, 0,96
Europa	275	6,70	2,76	0,42	0,30, 0,60
América del Norte	274	8,84	3,94	0,37	0,26, 0,52
Otras	38	4,21	1,45	0,34	0,12, 0,96
Japoneses					
Japoneses	106	8,41	4,14	0,59	0,35, 1,01
No japoneses	618	6,83	2,79	0,41	0,32, 0,51
Quimioterapia previa					
No	232	6,83	3,45	0,53	0,37, 0,76
Sí	492	6,93	2,79	0,40	0,31, 0,52

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 36

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

	<i>n</i>	Everolimus exemestano	+ Placebo exemestano	+ CRI ¹	IC del 95%
		Mediana de SSP (meses)			
Solo lesiones óseas al inicio					
No	569	6,70	2,76	0,44	0,35, 0,56
Sí	155	9,88	4,37	0,43	0,25, 0,76
Grado de actividad del ECOG al inicio					
0	435	6,97	4,01	0,47	0,36, 0,62
1 o 2	274	6,77	2,76	0,37	0,26, 0,52
Presencia de receptores de progesterona					
Negativa	184	6,93	2,76	0,45	0,30, 0,68
Positiva	523	6,93	2,96	0,43	0,34, 0,55
Raza					
Asiática	113	6,93	4,14	0,59	0,37, 0,93
Blanca	547	6,93	2,83	0,41	0,32, 0,53
Otras	34	7,03	1,41	0,25	0,09, 0,74
Uso previo de hormonoterapia distinta de AINE					
No	327	6,83	4,01	0,51	0,37, 0,70
Sí	397	6,97	2,76	0,38	0,29, 0,51
Número de órganos afectados					
1	224	6,48	4,21	0,43	0,28, 0,66
2	233	5,59	2,79	0,48	0,33, 0,68
≥ 3	264	6,70	2,60	0,44	0,31, 0,61
Número de terapias previas					
1	118	6,97	4,17	0,52	0,31, 0,88
2	217	6,70	2,92	0,55	0,38, 0,81
≥ 3	389	7,16	2,79	0,36	0,27, 0,48

¹ El cociente de riesgos instantáneos se obtuvo utilizando el modelo no estratificado de Cox.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

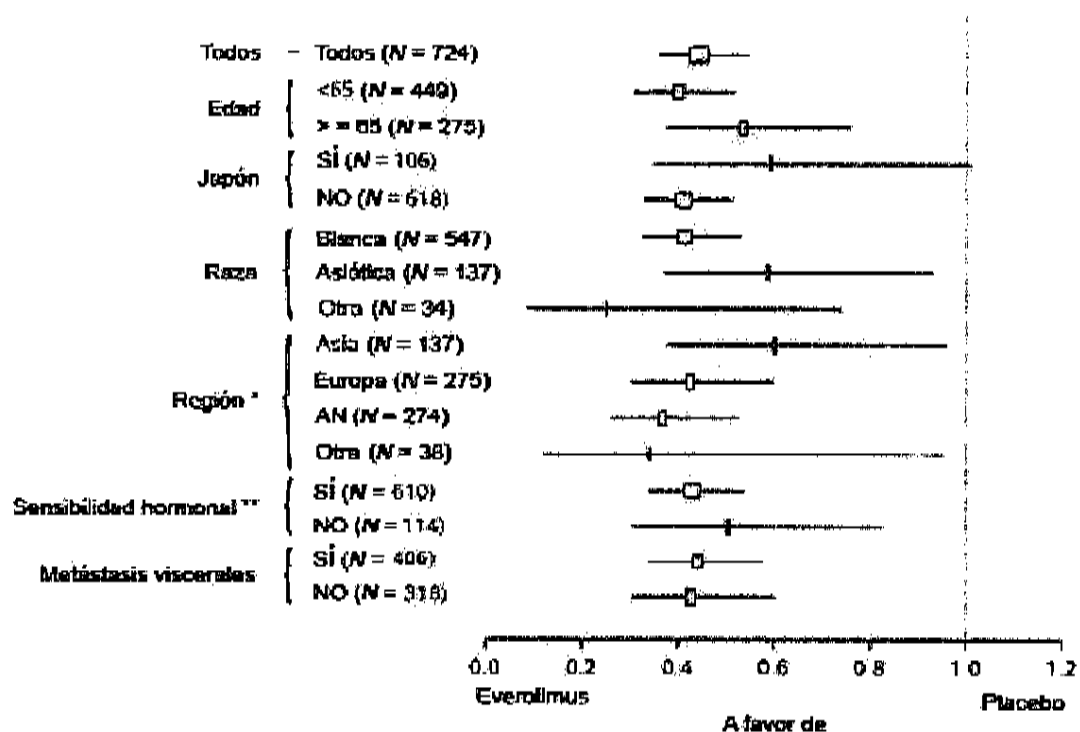
Página 37

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Figura 3 Gráfico de bosque de la SSP, según el investigador, por subgrupos (1)



El cociente de riesgos instantáneos se obtuvo utilizando el modelo no estratificado de Cox

- AN: América del Norte

≡ Sensibilidad a la hormonoterapia anterior

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

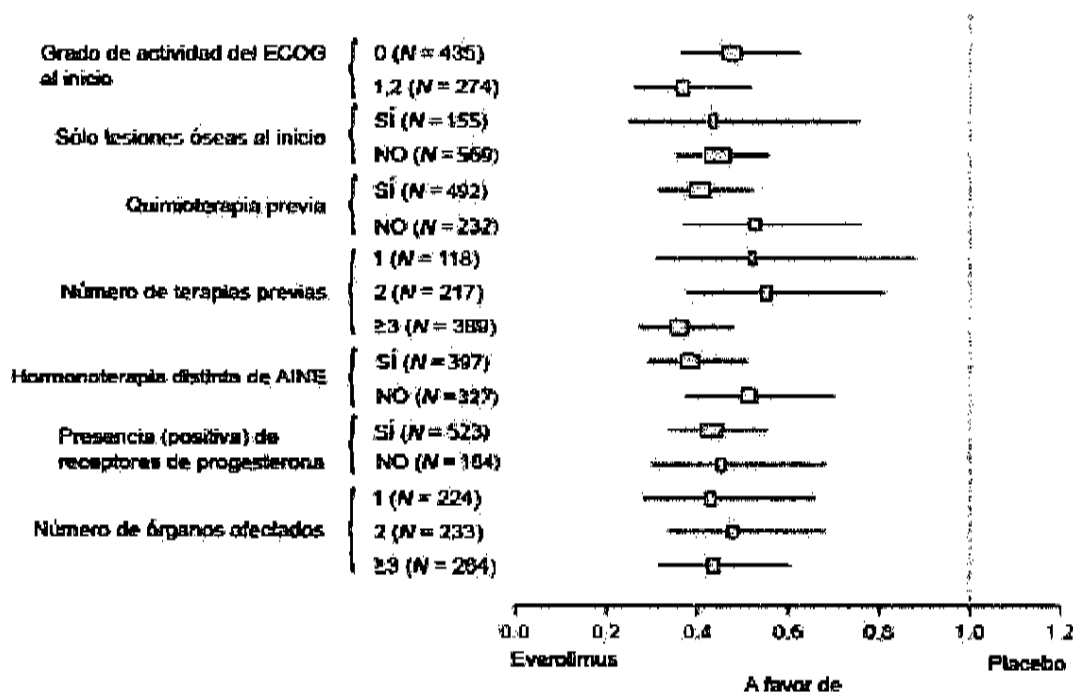
Página 38

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Figura 4 Gráfico de bosque de la SSP, según el investigador, por subgrupos (2)



El cociente de riesgos instantáneos se obtuvo utilizando el modelo no estratificado de Cox

* AN: América del Norte

** Sensibilidad a la hormonoterapia anterior

El

correspondiente gráfico en cascada también evidenció una reducción del tamaño del tumor. Los resultados indican que el 68,1% de las pacientes del grupo de everolimus + exemestano presentaban una reducción del tamaño del tumor, frente al 28,0% de las que recibieron el placebo + exemestano (Figura 5: Reducción del tamaño del tumor: mejor variación porcentual de la suma de diámetros más largos con respecto al inicio, según la evaluación del investigador).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

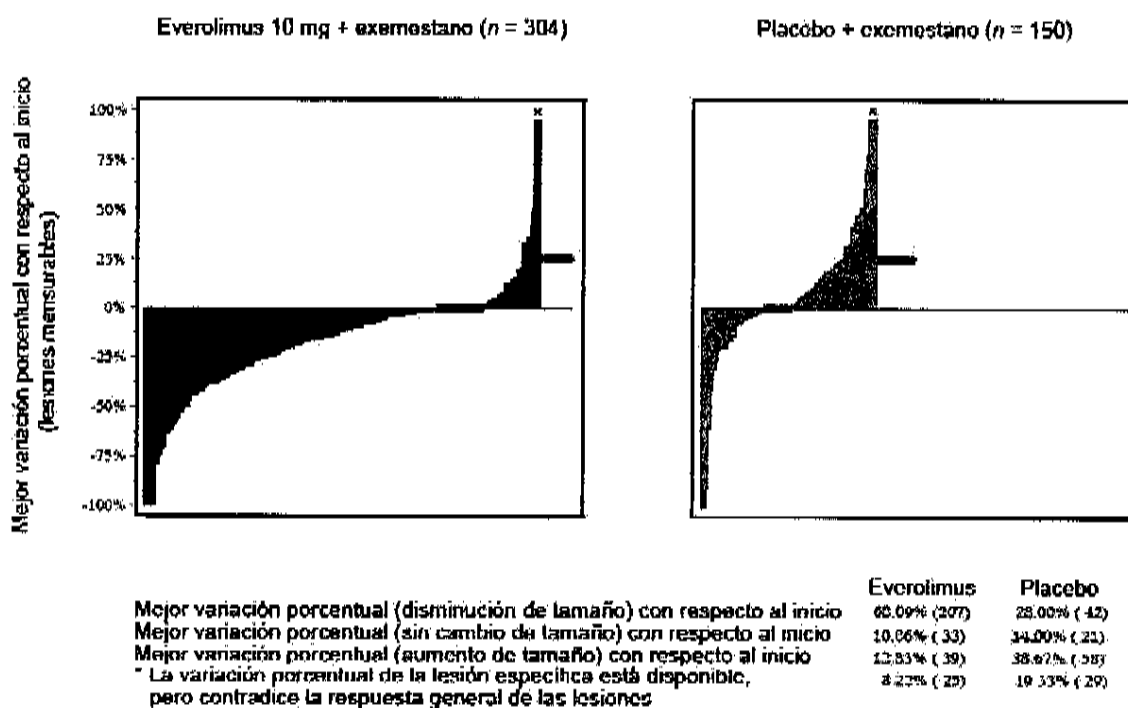
Página 39

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Figura 5 Reducción del tamaño del tumor: mejor variación porcentual de la suma de diámetros más largos con respecto al inicio, según la evaluación del investigador



No se observaron diferencias clínicas o estadísticamente significativas entre ambos grupos terapéuticos en el tiempo transcurrido hasta el deterioro del grado de actividad del ECOG (≥ 1 punto) y en la mediana de tiempo transcurrido hasta el deterioro ($\geq 5\%$) de las puntuaciones de los dominios del cuestionario QLQ-C30.

Efectos óseos

No se han obtenido datos a largo plazo sobre los efectos del everolimus sobre el hueso. Los datos comparativos del estudio BOLERO-2 revelan una pronunciada mejora de los marcadores séricos del recambio óseo durante las primeras 12 semanas de tratamiento, que es indicativa de un efecto favorable sobre dicho recambio.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 40

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal 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 mediana de supervivencia sin progresión (SSP) (11,04 meses frente a 4,6 meses), que produjo una reducción del riesgo igual al 65% en la SSP (cociente de riesgos instantáneos: 0,35; IC del 95%: 0,27–0,45; $p < 0,0001$) (véase la Tabla 8 y la Figura 6).

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 permitió el uso de análogos de la somatostatina.

El criterio principal de valoración del ensayo fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada a través de los RECIST. Si se comprobaba la progresión radiológica, el investigador podía desvelar el código del tratamiento a los pacientes y aquellos que habían sido asignados aleatoriamente al grupo del placebo tenían la posibilidad de recibir everolimus (Afinitor) sin enmascaramiento.

Los criterios de valoración secundarios fueron la seguridad, la tasa objetiva de respuesta (TOR), 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 (en proporción 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).

Tabla 8 RADIANT-3 – Resultados de supervivencia sin progresión

Análisis	N	Afinitor N=207	Placebo N=203	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p
	410	Mediana de supervivencia sin progresión, en meses (IC del 95%)			
Evaluación radiológica efectuada por el		11,04	4,60	0,35	<0,0001

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 41

Folleto de Información al profesional

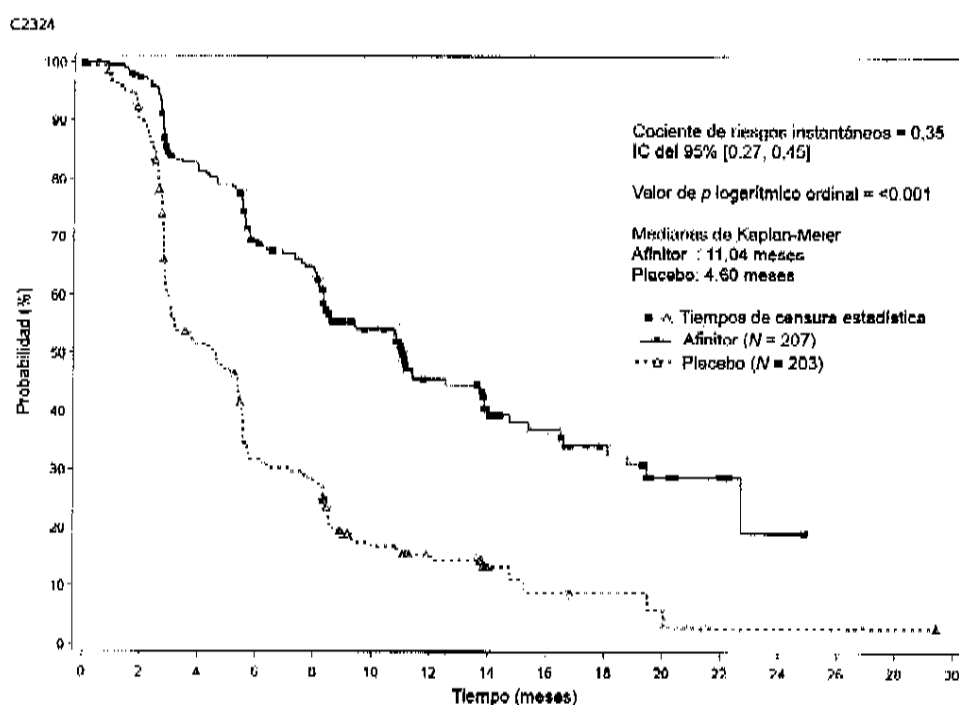
6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Análisis	N	Afinitor N=207	Placebo N=203	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p
investigador		(8,41 a 13,86)	(3,06 a 5,39)	(0,27 a 0,45)	
Evaluación radiológica independiente*		11,40 (10,84 a 14,75)	5,39 (4,34 a 5,55)	0,34 (0,26 a 0,44)	<0,0001

* Incluye la validación (o arbitraje) debido a discrepancias entre la evaluación radiológica efectuada por el investigador y la evaluación radiológica central.

Figura 6 RADIANT-3 - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión



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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg**

Novartis

Página 42

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

Los resultados generales de supervivencia son aún preliminares y no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general (cociente de riesgos instantáneos=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 pacientes con tumores neuroendócrinos 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 mediana de supervivencia sin progresión (SSP) (16,43 meses frente a 11,33 meses; cociente de riesgos instantáneos: 0,77; IC del 95%: 0,59-1,00; $p=0,026$), que provocó una reducción del riesgo del 23% en la SSP (véase la Tabla 9 y la Figura 7). 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 y desequilibrios en ambos grupos terapéuticos revelaron un efecto terapéutico favorable al everolimus.

En el estudio RADIANT-2 participaron pacientes con tumores neuroendócrinos 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 SSP evaluada a través de los RECIST. Si se comprobaba la progresión radiológica, el investigador podía desvelar el código del tratamiento a los pacientes y aquellos que habían sido asignados aleatoriamente al grupo del placebo tenían la posibilidad de recibir everolimus (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 (Sandostatin LAR[®] intramuscular) cada 28 días. Se apreciaron considerables desequilibrios en varios factores pronósticos importantes al inicio, que favorecían principalmente al grupo del placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 43

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Tabla 9 RADIANT-2 – Resultados de supervivencia sin progresión

Análisis	N	Afinitor	Placebo	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	de	Valor de p
		N=216	N=213			
	429	Mediana de supervivencia sin progresión, en meses (IC del 95%)				
Evaluación radiológica independiente*		16,43 (13,67 a 21,19)	11,33 (8,44 a 14,59)	0,77 (0,59 a 1,00)		0,026
Evaluación radiológica efectuada por el investigador		11,99 (10,61 a 16,13)	8,61 (8,08 a 11,14)	0,78 (0,62 a 0,98)		0,018

* Incluye la validación (o arbitraje) debido a discrepancias entre la evaluación radiológica efectuada por el investigador y la evaluación radiológica 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 cociente de riesgos instantáneos 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) 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 cociente de riesgos instantáneos 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 2,5 mg**

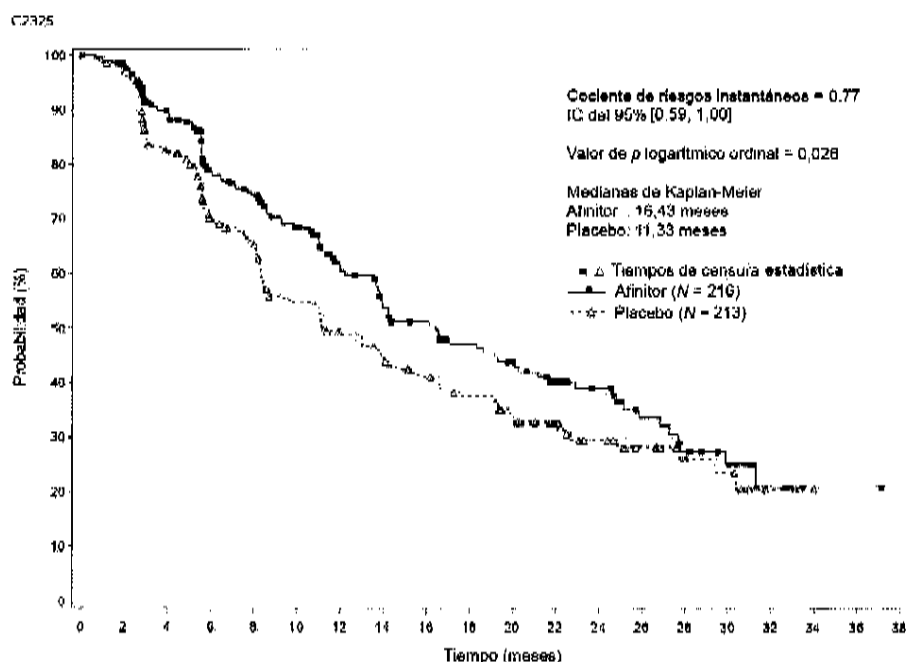
Novartis

Página 44

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Figura 7 **RADIANT-2 - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión**

Las tasas de SSP 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 (cociente de riesgos instantáneos correspondiente al análisis ajustado preespecificado = 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.

Carcinoma avanzado de células renales

El estudio RECORD-1 (CRAD001C2240) fue un ensayo clínico de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo de Afinitor (10 mg/día)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 45

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

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 receptor tirosina-cinásico 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 sin progresión, comprobada según los criterios RECIST y determinada mediante una evaluación central, independiente y enmascarada. 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. Si se comprobaba la progresión radiológica, el investigador podía desvelar el código del tratamiento a los pacientes y aquellos que habían sido asignados aleatoriamente al grupo del placebo tenían la posibilidad de recibir everolimus (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 provisional 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 el 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 provisional planificado indicaron que Afinitor era superior al placebo en lo referente al criterio principal de valoración de supervivencia sin progresión, ya que lograba una reducción estadísticamente significativa del 67% en el riesgo de progresión o muerte (véanse la Tabla 10 y la Figura 8).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 46

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Tabla 10 RECORD-1 – Resultados de supervivencia sin progresión

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

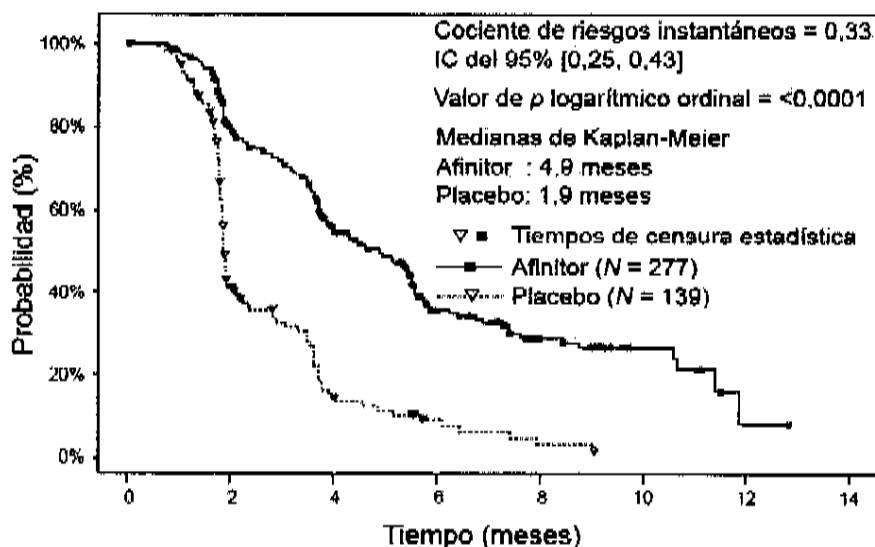
Página 47

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor[®]

Figura 8 RECORD-1 - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión



El porcentaje de supervivencia sin 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 sin 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: 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg**

Novartis

Página 48

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

La valoración de los síntomas relacionados con la enfermedad reveló una fuerte tendencia hacia una mejor calidad de vida en el grupo de Afinitor (cociente de riesgos instantáneos: 0,75; IC del 95%: 0,53–1,06; $p=0,053$).

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

El estudio EXIST-2 (estudio CRAD001M2302) fue un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento, multicéntrico y comparativo entre Afinitor y el placebo, que se realizó en pacientes con TSC asociado a un angiomiolipoma ($n=113$) o con linfangiolciomatomatosis (LAM) esporádica asociada a un angiomiolipoma ($n=5$). Se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 para recibir Afinitor o el correspondiente placebo. Para participar en el estudio se exigió la presencia de al menos un angiomiolipoma ≥ 3 cm de diámetro mayor determinada mediante el uso de una TM o RMN (basada en la evaluación radiológica local).

El criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta del angiomiolipoma basada en una evaluación radiológica central independiente. El análisis se estratificó según si se utilizaban o no (sí/no) fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (AIEE) en el momento de la aleatorización.

Los criterios secundarios más importantes fueron 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 pacientes fueron asignados al grupo del placebo. Ambos grupos terapéuticos estaban equilibrados con respecto a las características demográficas iniciales de la enfermedad y los antecedentes de uso previo de tratamientos antiangiomiolipómicos. La edad mediana era de 31 años (intervalo de edades: entre 18 y 61; el 46,6% tenían <30 años de edad 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% padecía de angiomiolipomas ≥ 4 cm (el 28,8% padecía de angiomiolipomas ≥ 8 cm), el 78,0% tenía angiomiolipomas bilaterales y el 39,0% había sido objeto de una nefrectomía o embolización renal previa; el 96,6% presentaba lesiones cutáneas al inicio y el 44,1% sufría de ASCG (tenía como mínimo un ASCG ≥ 1 cm de diámetro mayor).

Los resultados indicaron que Afinitor era superior al placebo en lo relativo al criterio principal de valoración de mejor respuesta general del angiomiolipoma ($p<0,0001$): la diferencia observada fue tanto clínicamente importante como estadísticamente significativa. Las tasas de respuesta fueron del 41,8% (IC del 95%: 30,8, 53,4) en el grupo de Afinitor y del 0% (IC del 95%: 0,0, 9,0) en el del placebo (Tabla 11). Ninguno de los pacientes que recibieron Afinitor necesitó cirugía o embolización, pero uno de los del grupo del placebo necesitó embolización renal bilateral.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 49

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Tabla 11 **EXIST-2 - Respuesta del angiomiolipoma**

	Afinitor N=79	Placebo N=39	Valor de p
Análisis principal			
Tasa de respuesta del angiomiolipoma ^{1,2} - %	41,8	0	<0,0001
IC del 95%	(30,8; 53,4)	(0,0; 9,0)	
Mejor respuesta general del angiomiolipoma - %			
Respuesta	41,8	0	
Enfermedad estable	40,5	79,5	
Progresión	1,3	5,1	
No evaluable	16,5	15,4	

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

Se observaron efectos terapéuticos concordantes en todos los subgrupos evaluados (p. ej., uso de AEIE frente a no uso de AEIE, sexo biológico, edad y raza) (Tabla 12, Figura 9).

Tabla 12 **EXIST-2 - Respuesta del angiomiolipoma**

Subgrupo	Afinitor		Placebo		Diferencia de porcentajes de éxito (IC del 95 %)
	N	Pacientes que responden %	N	Pacientes que responden %	
Todos los pacientes	79	41,8	39	0	41,8 (23,5; 58,4)
Estratos modificados					
Uso de AEIE	13	46,2	7	0	46,2 (-1,7; 81,6)
No uso de AEIE	66	40,9	32	0	40,9 (20,2; 59,4)
Sexo					
Masculino	27	63,0	13	0	63,0 (33,5; 86,1)
Femenino	52	30,8	26	0	30,8 (6,4; 52,7)
Edad					
<30 años	35	45,7	20	0	45,7 (18,7; 68,5)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 50

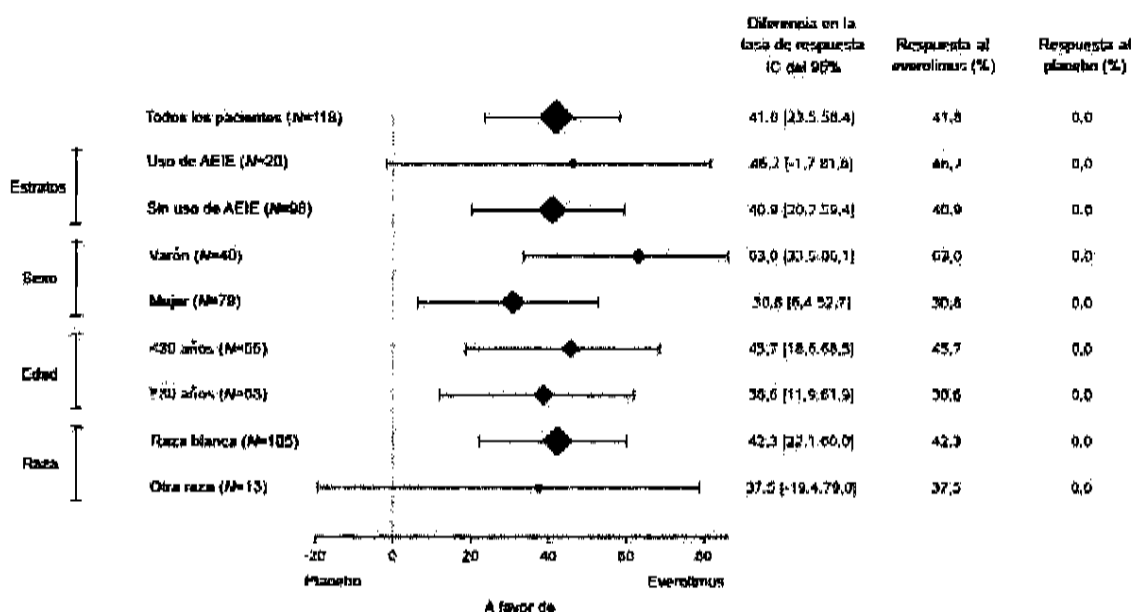
Folleto de Información al profesional

8 de diciembre de 2011

Afinitor®

≥ 30 años	44	38,6	19	0	38,6 (11,9; 61,9)
Raza					
Blanca	71	42,3	34	0	42,3 (22,1; 60,0)
Otras	8	37,5	5	0	37,5 (-19,4; 79,0)

Figura 9 **EXIST-2 – Gráfico de bosque de la respuesta del angiomiolipoma, por subgrupos**



Los gráficos en cascada ilustran la reducción del volumen del angiomiolipoma (Figura 10); en el 95,5% de los pacientes del grupo de Afinitor y el 59,4% de los del grupo del placebo hubo una reducción del tamaño del angiomiolipoma.

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

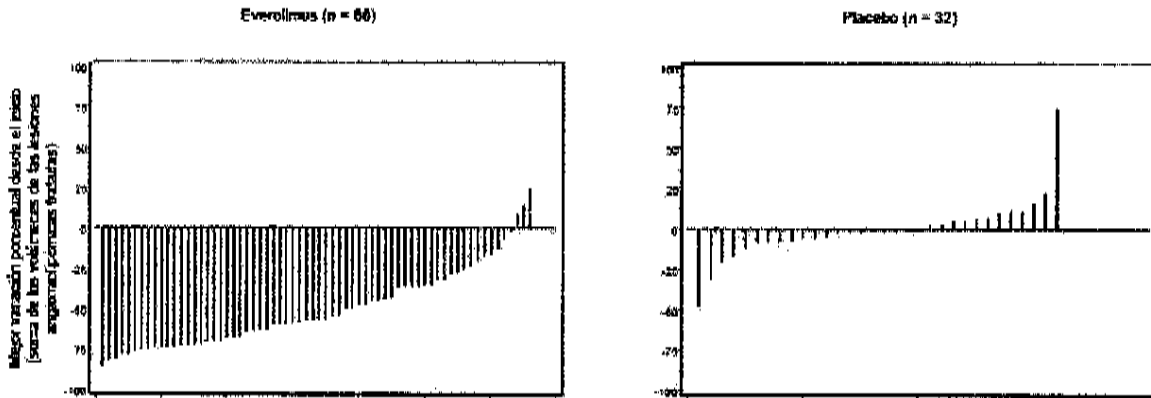
Página 51

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Figura 10 **EXIST-2 - Reducción del tamaño del angiomiolipoma: mejor reducción porcentual con respecto al inicio**^{1,2}



Se gún la evaluación radiológica central independiente.

² Se excluyó del gráfico a los pacientes con valor desconocido de mejor variación porcentual en la suma de los volúmenes de las lesiones angiomiolipomatosas tratadas y a los pacientes con respuesta angiomiolipomática general no evaluable.

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

Afinitor se asoció a una prolongación clínicamente importante y estadísticamente significativa del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma (cociente de riesgos instantáneos: 0,08; IC del 95%: 0,02, 0,37; $p < 0,0001$) (Figura 11). El tiempo mediano hasta la progresión del angiomiolipoma fue de 11,4 meses en el grupo del placebo y no se llegó a alcanzar en el de Afinitor. Se observó progresión en el 3,8% de los pacientes del grupo de Afinitor y en el 20,5% de los pacientes del grupo del placebo. Las tasas sin progresión estimadas a los 6 meses fueron del 98,4% en el grupo de Afinitor y del 83,4% en el del placebo.

Figura 11 **Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma**^{1,2}

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

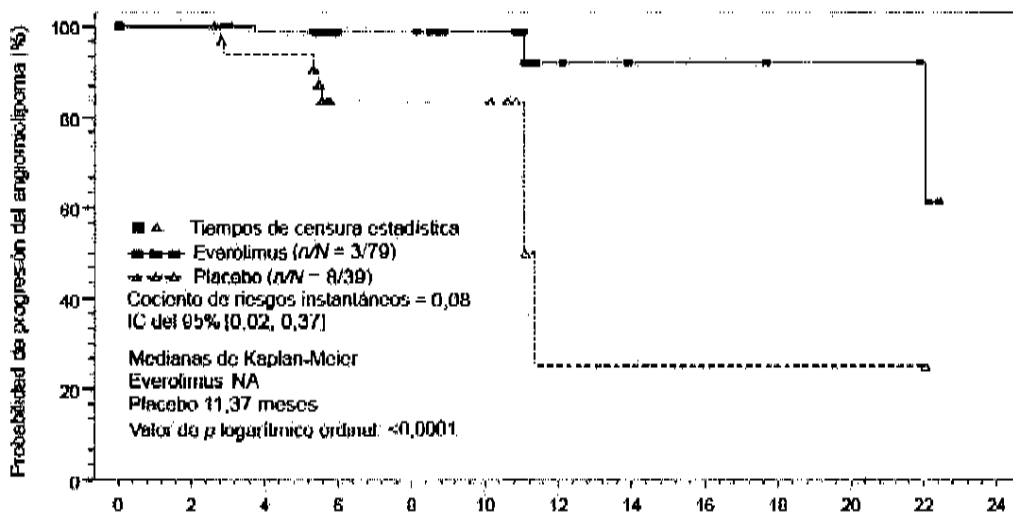
Novartis

Página 52

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®



Número de pacientes en riesgo		Tiempo (meses)												
Tiempo (meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	
Everolimus	79	60	63	25	25	21	7	5	5	4	4	3	0	
Placebo	38	33	29	6	6	6	1	1	1	1	1	1	0	

- [1] El valor de p se obtiene mediante la prueba logarítmico ordinal unilateral estratificada.
- [2] Un cociente de riesgos instantáneos <1 implica la reducción del riesgo de progresión del angiomiolipoma en el grupo terapéutico del everolimus.

Según la evaluación radiológica central independiente:

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 más largo $\geq 1,0$ cm, o un aumento del volumen renal $>20\%$ desde el nadir, o hemorragias de grado ≥ 2 , vinculadas al angiomiolipoma.

Afinitor también produjo mejoras clínicamente importantes y estadísticamente significativas en la respuesta de las lesiones cutáneas ($p=0,0002$), con tasas de respuesta del 26,0% (IC del 95%: 16,6, 37,2) en el grupo de Afinitor y del 0% (IC del 95%: 0,0, 9,5) en el del placebo (Tabla 13).

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 53

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Tabla 13 EXIST-2 - Mejor respuesta general de la lesión cutánea

	Afinitor N=77	Placebo N=37	valor de p [1]
Tasa de respuesta de la lesión cutánea^{1,2,3,4} - %	26,0	0	0,0002
IC del 95%	(16,6, 37,2)	(0,0, 9,5)	
Mejor respuesta general de la lesión cutánea - %			
Respuesta clínica completa	0	0	
Respuesta parcial	26,0	0	
Enfermedad estable	71,4	97,3	
Enfermedad progresiva	0	0	
No evaluable	2,6	2,7	

¹ Respuesta clínica completa o parcial.² Según la evaluación del investigador.³ La respuesta de la lesión cutánea se determinó en 114 pacientes con ≥ 1 lesiones cutáneas al inicio.⁴ La respuesta de la lesión cutánea se definió como ≥ 50% de mejora en el aspecto de las lesiones cutáneas según la evaluación general, realizada por el médico, de la condición clínica del paciente.**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, determinada mediante una evaluación radiológica central independiente. 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 posteriores (véase la Tabla 14). Ningún

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT350859/11

Reg. ISP N°: F-17670/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 54

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 55

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

Tabla 14 Respuesta del ASCG primario al tratamiento con Afinitor

Volumen del ASCG (cm ³)	Evaluación central independiente					
	Al inicio 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 de valores	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 de valores		-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)
≥ 30%		17 (65)	21 (78)	20 (77)	12 (67)	6 (75)
> 0%		25 (96)	27 (100)	26 (100)	16 (89)	8 (100)
Sin cambio		0	0	0	1 (6)	0
Crecimiento del tumor con respecto al inicio		1 (4)	0	0	1 (6)	0

El análisis principal se fundaba en:

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

Un paciente satisfizo el criterio preestablecido de éxito terapéutico (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

La toxicidad preclínica del everolimus se evaluó 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 56

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

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 las ratas (empeoramiento del depósito de lipofuscina en el epitelio tubular asociado a la edad, mayor frecuencia de hidronefrosis) y los 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 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 por lo general con una exposición sistémica que se ubicaba dentro del intervalo terapéutico o lo excedía, salvo en las ratas, en las que ocurrieron con una exposición inferior al intervalo terapéutico debido a la elevada distribución hística.

En un estudio de fecundidad efectuado en ratas machos, se apreció una alteración de la morfología testicular con dosis de 0,5 mg/kg o mayores y una disminución de la motilidad de los espermatozoides, del número de cabezas de espermatozoides y de la concentración plasmática de testosterona con la dosis de 5 mg/kg, que se ubica dentro del intervalo de exposiciones terapéuticas (52 ng.h/ml y 414 ng.h/ml, respectivamente, en comparación con la exposición humana de 560 ng.h/ml lograda con 10 mg/día) y que provocó un menoscabo de la fecundidad masculina. 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, la toxicidad embrionaria se reflejó en un aumento de resorciones tardías.

En los 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Novartis

Página 57

Folleto de Información al profesional

6 de diciembre de 2011

Afinitor®

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 con una dosis de 10 mg diarios.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

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 la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Diciembre de 2011.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

