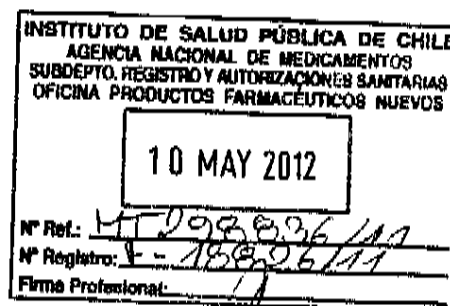


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg**

Departamento de registro farmacéutico

AFINITOR®
(everolimus)
2,5 mg, ~~5 mg y 10 mg~~
comprimidos



Prospecto internacional

Autor del IPL: Abdul Khadeer Mohammed

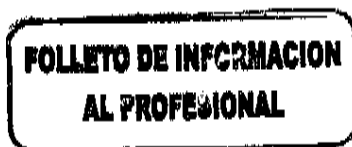
Autor(es) de la Información básica para la prescripción: Patricia Van den Broeck, Joseph V. Posluszny

Aprobación GLC: 6 de mayo de 2008 modificado el 31 de marzo de 2009, el 19 de agosto de 2009, el 13 de octubre de 2009, el 2 de marzo de 2010, el 5 de octubre de 2010 y el 14 de junio de 2011

Fecha de distribución: 29 de junio de 2011

Número de referencia: 2011-PSB/GLC-0421-s

Versión del documento: Final



Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

Afinitor®

Inhibidor de proteína-quinasas

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos.

Comprimidos de color blanco a ligeramente amarillo, alargados, con un borde biselado y sin ranura.

Los comprimidos de 2,5 mg llevan la marca "LCL" grabada en una cara y "NVR" en la otra.

Los comprimidos de 5 mg llevan la marca "5" grabada en una cara y "NVR" en la otra.

Los comprimidos de 10 mg llevan la marca "UHF" grabada en una cara y "NVR" en la otra.

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

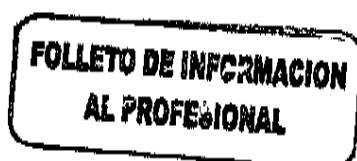
Hidroxitolueno butilado (E321), estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra.

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.

INDICACIONES

Afinitor está indicado para el tratamiento de:

- Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático
- Carcinoma de células renales avanzado que no responden a la terapia con Sunitinib o sorafenib.



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

- Astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET), que requieren intervención terapéutica, pero no son candidatos a resección quirúrgica curativa.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

Los comprimidos Afinitor deben ingerirse enteros con un vaso de agua. No deben masticarse ni triturarse. Si el paciente no puede deglutir los comprimidos, disgregarlos por completo en un vaso de agua (que contenga aprox. 30 ml) mediante agitación suave y beber inmediatamente. Enjuagar el vaso con el mismo volumen 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 se produzca una toxicidad inaceptable.

Población general a la que se dirige el tratamiento**Adultos**

- **Posología en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático y en pacientes con carcinoma de células renales avanzado:**

El tratamiento con Afinitor debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas.

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

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

Posología en los tumores carcinoides avanzados de origen gastrointestinal. La dosis recomendada de Afinitor es 10 mg una vez al día más 30 mg de Sandostatin Lar Depot (octreotida) por vía intramuscular cada 28 días.

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

Se debe ejercer cautela al administrar Afinitor con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la PgP. Si es necesario coadministrar al paciente un inhibidor de este tipo, reducir la dosis de Afinitor a 5 mg diarios. Ante reacciones adversas puede ser necesario reducir aún más la dosis a 5 mg cada dos días o a 2,5 mg diarios (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

Inductores potentes de la CYP3A4

Debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A4. Si es necesario coadministrar un inductor de este tipo al paciente, considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Afinitor de 10 mg diarios a 20 mg diarios (en función de los datos farmacocinéticos), por incrementos de 5 mg. Se prevé que con esta dosis de Afinitor, el AUC permanecerá dentro del intervalo de valores que se observan cuando no se administran inductores. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre este ajuste posológico en pacientes tratados con inductores potentes de la CYP3A4. Si se suspende la administración del inductor potente, debe regresarse a la dosis de Afinitor que se administraba antes de instaurarlo (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

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

El tratamiento con Afinitor debe ser instaurado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con ET que tenga acceso a servicios de análisis farmacológico de sangre. Los pacientes con ASCG requieren vigilancia de las concentraciones sanguíneas de everolimus (véase más adelante “Análisis farmacológico de sangre”).

Puede ser necesario ajustar la dosis para optimizar el efecto terapéutico. Las dosis toleradas y eficaces varían de un paciente a otro. La coadministración de un tratamiento antiepiléptico puede afectar al metabolismo del everolimus y contribuir a esta variabilidad (véase el apartado INTERACCIONES).

La Tabla 1 muestra las dosis iniciales de Afinitor recomendadas para el tratamiento de pacientes con ASCG:

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

Superficie corporal (SC)	Dosis inicial diaria
≤1,2 m ²	2,5 mg
Entre 1,3 m ² y 2,1 m ²	5 mg
≥2,2 m ²	7,5 mg

Unas dos semanas después de iniciar el tratamiento deben medirse las concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus. Debe ajustarse la dosis para alcanzar concentraciones mínimas entre 5 y 15 ng/ml. Si las concentraciones son inferiores a 5 ng/ml, es posible aumentar la dosis diaria por incrementos de 2,5 mg cada 2 semanas en función de la tolerabilidad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Es necesario evaluar el volumen del ASCG unos tres meses después de iniciar el tratamiento con Afinitor a fin de ajustar la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, de la concentración sanguínea mínima y de la tolerabilidad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se han observado respuestas con concentraciones mínimas de tan solo 2 ng/ml; por

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

ello, una vez lograda una eficacia aceptable, puede resultar innecesario seguir aumentando la dosis.

El tratamiento de las reacciones adversas graves o intolerables puede exigir la reducción temporal de la dosis o la interrupción del tratamiento (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Si es necesario reducir la dosis en pacientes que están recibiendo 2,5 mg diarios, debe considerarse la administración cada dos días.

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

Se debe ejercer cautela al administrar Afinitor con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la PgP. Si es necesario coadministrar un inhibidor de este tipo, reducir la dosis diaria de Afinitor un 50% aproximadamente. Ante reacciones adversas puede ser necesario reducir aún más la dosis (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES). Medir las concentraciones mínimas de everolimus unas dos semanas después de añadir un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la PgP. Si se suspende el inhibidor moderado, debe regresarse a la dosis de 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 de la CYP3A4

Evitar el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., antiepilépticos inductores de enzimas). Si es necesaria la coadministración, los pacientes pueden necesitar una dosis mayor de Afinitor para alcanzar concentraciones mínimas entre 5 y 15 ng/ml. Si las concentraciones son inferiores a 5 ng/ml, puede aumentarse la dosis diaria por incrementos de 2,5 mg cada 2 semanas, comprobando la concentración mínima y evaluando la tolerabilidad antes de cada aumento. Si se suspende la administración del inductor potente, regresar a la dosis de Afinitor que se administraba antes de instaurar dicho inductor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Análisis farmacológico de sangre de los pacientes con ASCG

Los pacientes con ASCG deben ser objeto de un análisis farmacológico de sangre que incluya la determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus con un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Medir las concentraciones mínimas unas dos semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de dosis, después de iniciar o modificar la coadministración de inductores o inhibidores de la CYP3A4 (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES), o si se produce un cambio del estado hepático (escala Child-Pugh) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). La dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas de everolimus entre 5 y 15 ng/ml, en función de la tolerabilidad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

Posología en poblaciones especiales

Población pediátrica

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos con ASCG son las mismas que para la población adulta. Afinitor no se ha investigado en pacientes pediátricos menores de tres años con ASCG, por lo que actualmente no se recomienda en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Pacientes con disfunción renal

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

Pacientes con disfunción hepática

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

- Disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh): la dosis recomendada es de 7,5 mg al día.
- Disfunción hepática moderada (clase B de la escala Child-Pugh): la dosis recomendada es de 2,5 mg al día.
- Disfunción hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh): no se recomienda el uso de Afinitor. Si el beneficio esperado justifica el riesgo, no debe sobrepasarse una dosis diaria de 2,5 mg.
- La dosis debe ajustarse si cambia el estado hepático del paciente (escala Child-Pugh) durante el tratamiento.

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

La Tabla 2 presenta la dosis inicial recomendada para los pacientes con ASCG y disfunción hepática.

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

Tabla 2 Dosis inicial de everolimus recomendada para el tratamiento de pacientes con ASCG y disfunción hepática

Superficie corporal (SC)	Disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh)	Disfunción hepática moderada (clase B de la escala Child-Pugh)
≤1,2 m ²	2,5 mg cada dos días	No se recomienda
Entre 1,3 m ² y 2,1 m ²	2,5 mg diarios	2,5 mg cada dos días
≥2,2 m ²	5 mg diarios	2,5 mg diarios

Las concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus deben medirse unas 2 semanas después de iniciar el tratamiento o después de cualquier modificación del estado hepático del paciente (escala Child-Pugh). La dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas de 5 a 15 ng/ml. Si las concentraciones son inferiores a 5 ng/ml, la dosis diaria puede aumentarse por incrementos de 2,5 mg cada 2 semanas, en función de 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 (p.ej., neumonía intersticial) en pacientes tratados con Afinitor (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), algunos 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 causas infecciosas, neoplásicas y no farmacológicas por medio de estudios apropiados. Se debe pedir al paciente que comunique sin demora la aparición o el empeoramiento de síntomas respiratorios.

Los pacientes que presenten cambios radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa, pero con pocos o ningún síntoma, pueden continuar su tratamiento con Afinitor sin modificar la dosis.

Si los síntomas son moderados, debe considerarse la interrupción del tratamiento hasta que mejoren. Puede estar indicado el uso de corticoesteroides.

- En los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático o con carcinoma de células renales avanzado, el tratamiento con Afinitor puede reanudarse con dosis de 5 mg diarios.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

- En los pacientes con ASCG, el tratamiento con Afinitor puede reanudarse con una dosis diaria aproximadamente un 50% inferior a la que se administraba con anterioridad.

Si los síntomas de neumonitis no infecciosa son graves, interrumpir el tratamiento con Afinitor; puede estar indicado el uso de corticoesteroides hasta la remisión de los síntomas clínicos.

- En los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático o con carcinoma de células renales avanzado, el tratamiento con Afinitor puede reanudarse con una dosis reducida de 5 mg diarios en función de la situación clínica individual.
- En los pacientes con ASCG, el tratamiento con Afinitor puede reanudarse con una dosis diaria aproximadamente un 50% inferior a la que se administraba con anterioridad, en función de la situación clínica individual.

Infecciones

Como Afinitor tiene propiedades inmunodepresoras, puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas o víricas, micosis o infestaciones por protozoarios, incluidas infecciones por patógenos oportunistas (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En pacientes tratados con Afinitor se han descrito infecciones locales y generales que han incluido neumonías, otras infecciones bacterianas, micosis invasoras como aspergilosis o candidiasis, e infecciones víricas como la reactivación del virus de la hepatitis B. Algunas de esas infecciones fueron graves (p.ej., provocaron insuficiencia respiratoria o hepática) y ocasionalmente mortales.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infección con Afinitor. Antes de instaurar el tratamiento deben tratarse las infecciones en curso y durante el tratamiento se debe estar atento a síntomas y signos de infección. Si se diagnostica una infección, 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 sistémica, suspender Afinitor e iniciar un tratamiento antimicótico adecuado.

Reacciones de hipersensibilidad

Con el uso del everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan con síntomas tales como, por ejemplo, anafilaxia, disnea, sofocos, dolor torácico o edema angioneurótico (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin disfunción respiratoria) (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Úlceras bucales

Se han observado casos de estomatitis y úlceras y mucositis bucales en pacientes tratados con Afinitor (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En esas situaciones se recomiendan

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

tratamientos tópicos, pero no colutorios a base de alcohol o de peróxido ya que pueden exacerbar la afección. No utilizar antimicóticos salvo si se ha diagnosticado una micosis (véase el apartado INTERACCIONES).

Insuficiencia renal

Se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos mortales, en pacientes tratados con Afinitor (véanse los apartados REACCIONES ADVERSAS y Vigilancia y pruebas de laboratorio).

Vigilancia y pruebas de laboratorio**Función renal**

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

Glucemia

En los ensayos clínicos se ha observado hiperglucemia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se aconseja medir la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante el mismo. Es necesario un control óptimo de la glucemia antes de empezar a administrar Afinitor.

Parámetros hematológicos

En los ensayos clínicos se han notificado disminuciones de la hemoglobina, linfocitos, plaquetas 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

Evitar la coadministración de Afinitor con inhibidores potentes de la CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP) (véase el apartado INTERACCIONES).

Ejercer cautela al coadministrar Afinitor con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la PgP. Si es preciso administrar Afinitor con un inhibidor de este tipo, vigilar estrechamente al paciente para detectar efectos adversos y, en caso necesario, reducir la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

Evitar la coadministración de Afinitor con inductores potentes de la CYP3A4 o de la PgP (véase el apartado INTERACCIONES), pero si es imprescindible, vigilar estrechamente la

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

respuesta clínica del paciente. Considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Afinitor si se administra junto con inductores potentes de la CYP3A4 o de la Pgp y si no es posible recurrir a otro tratamiento (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

Se requiere precaución al asociar Afinitor con sustratos de la CYP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico debido al riesgo de interacciones. Si es preciso administrar Afinitor junto con un fármaco de este tipo, vigilar estrechamente al paciente para detectar los posibles efectos adversos descritos en la información del producto que contiene el sustrato en cuestión (véase el apartado INTERACCIONES).

Disfunción hepática

La exposición al everolimus aumentó en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), moderada (clase B de la escala Child-Pugh) y grave (clase C de la escala Child-Pugh) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

No se recomienda la administración del everolimus en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático o con carcinoma de células renales avanzado y disfunción hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh), a no ser que el beneficio esperado justifique el riesgo (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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

Vacunas

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

- RADIANT-3 (CRAD001C2324): Afinitor más un tratamiento complementario óptimo en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. La mediana de la duración del tratamiento enmascarado fue de 37,8 semanas en el grupo de Afinitor y de 16,1 semanas en el grupo placebo.
- RADIANT-2 (CRAD001C2325): Afinitor más octreotida de liberación retardada en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides) principalmente

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

de origen gastrointestinal o pulmonar. La mediana de la duración del tratamiento enmascarado fue de 37,0 semanas en el grupo de Afinitor y de 36,6 semanas en el grupo placebo.

- RECORD-1 (CRAD001C2240): Afinitor más un tratamiento complementario óptimo en pacientes con carcinoma de células renales avanzado. La mediana de la duración del tratamiento enmascarado fue de 141 días en el grupo de Afinitor y de 60 días en el grupo placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia $\geq 10\%$ en al menos un ensayo fundamental y, a juicio del investigador, presuntamente relacionadas con el tratamiento) fueron, en orden decreciente de frecuencia: estomatitis, exantema, diarrea, cansancio, infecciones, astenia, náuseas, edema periférico, pérdida del apetito, cefalea, neumonitis, disgeusia, epistaxis, inflamación de la mucosa, pérdida de peso, vómito, prurito, tos, disnea, xerodermia, trastornos de las uñas y fiebre. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (frecuencia $\geq 2\%$ en al menos un ensayo fundamental) consistieron en estomatitis, cansancio, diarrea, infecciones, neumonitis y diabetes.

La Tabla 3 presenta las categorías 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 presentan por clase de órgano o sistema del diccionario MedDRA y, dentro de cada clase, por orden decreciente de frecuencia. Además, para clasificar cada reacción adversa en la correspondiente categoría de frecuencia, se ha seguido la convención siguiente (CIOMS III): muy 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 ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes en al menos un ensayo fundamental y con una mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el grupo placebo

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida del apetito ²	Diabetes sacarina
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, vómito	Xerostomía

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, xerodermia, prurito, trastornos de las uñas	Acné
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Cansancio, astenia, inflamación de la mucosa, edema periférico, fiebre	
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso	

¹ Incluye todas las infecciones notificadas en la clase de órgano 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 diccionario MedDRA (versión 11.0).

^b Incluye alveolitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis, hemorragia alveolar pulmonar y toxicidad pulmonar.

⁴ Incluye estomatitis aftosa y úlceras bucales y linguales.

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Infrecuentes: aplasia eritrocitaria pura (<1%).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: deshidratación (2,5%), exacerbación de la diabetes sacarina pre-existente (1,1%).

Infrecuentes: diabetes de nueva aparición (<1%).

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio (3,3%).

Trastornos del sistema nervioso

Infrecuentes: ageusia (<1%).

Trastornos vasculares

Frecuentes: hemorragia (4,7%, generalmente de grado 1 en distintos sitios).

Infrecuentes: trombosis venosa profunda (<1%).

Trastornos cardiacos

Infrecuentes: insuficiencia cardiaca congestiva (<1%).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg****Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

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

Infrecuentes: síndrome de dificultad respiratoria aguda (<1%).

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: eritema palmoplantar (síndrome mano-pie) (4,7%), eritema (3,7%).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia (2,8%).

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: proteinuria (2,5%), insuficiencia renal (2,3%, incluida la insuficiencia renal aguda), poliuria diurna (1,8%).

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes: dolor torácico (1,1%).

Infrecuentes: trastorno de la cicatrización (<1%).

Anomalías de laboratorio importantes observadas en al menos un ensayo fundamental con una mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el grupo placebo

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

Disminuciones de parámetros hematológicos tales como hemoglobina y recuentos de linfocitos, plaquetas y neutrófilos (o notificados conjuntamente como pancitopenia). Elevaciones de parámetros bioquímicos como colesterol, triglicéridos, glucosa, aspartato-transaminasa (ASAT), creatinina, alanina-transaminasa (ALAT) y bilirrubina. Disminuciones de parámetros bioquímicos como fosfato y potasio.

La mayoría de las anomalías fueron leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Sólo se observaron anomalías de grado 4 con una incidencia $\leq 2,2\%$ y abarcaron aumentos de creatinina (1%), ASAT, bilirrubina y glucosa (cada una <1%) y reducciones de linfocitos (2,2%), hemoglobina (2%), neutrófilos, plaquetas y fosfato (cada parámetro <1%). Sólo se registraron disminuciones de grado 4 de las concentraciones de potasio en los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides), principalmente de origen gastrointestinal o pulmonar, con una incidencia del 2%.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

ASCG

Los datos descritos a continuación representan la exposición a Afinitor ($n = 28$) en un estudio de fase II sobre el tratamiento del ASCG. En total, 16 de los 28 pacientes recibieron Afinitor durante un periodo ≥ 21 meses. La exposición total fue de 49,0 años-paciente. La mediana de la edad de los pacientes era de 11 años (mínima 3 años, máxima 34 años).

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia $\geq 10\%$ y, a juicio del investigador, presuntamente relacionadas con el tratamiento) fueron: infecciones, estomatitis, fiebre, dermatitis acneiforme, diarrea, acné, tos, hipertrigliceridemia y disminución del recuento 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 disminución del recuento de leucocitos. No se notificaron reacciones adversas de grado 4.

La Tabla 4 resume las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento que se notificaron con una incidencia $\geq 5\%$. Las reacciones adversas se presentan por clase de órgano o sistema del diccionario MedDRA y, dentro de cada clase, por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ 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

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

	Frecuencia	Afinitor		
		N = 28		
		Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis	Muy frecuente	79	3,6	0
Diarrea	Muy frecuente	21	0	0
Gastritis	Frecuente	7,1	0	0
Vómito	Frecuente	7,1	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	25	0	0
Acné	Muy frecuente	11	0	0
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fiebre	Muy frecuente	29	0	0
Inflamación de la mucosa	Frecuente	7,1	0	0
Pruebas complementarias				
Disminución del recuento de leucocitos ^c	Muy frecuente	11	3,6	0
Elevación de los triglicéridos sanguíneos ^b	Frecuente	7,1	0	0

CTCAE versión 3.0

^a Todas las infecciones notificadas; el protocolo exigía que todas las infecciones se clasificaran como reacciones adversas (se notificaron, entre otras, infecciones de las vías respiratorias superiores, sinusitis y otitis media).

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

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

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

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: ansiedad (3,6%).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: somnolencia (3,6%).

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión (3,6%)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: trastorno respiratorio (3,6%).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: xerodermia (3,6%), pitiriasis rosada (3,6%).

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: proteinuria (3,6%).

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes: cansancio (3,6%), edema periférico (3,6%)

Trastornos oculares

Frecuentes: hiperemia ocular (3,6%).

Exploraciones complementarias

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

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

Anomalías de laboratorio importantes que no se notificaron como reacciones adversas

Se notificaron un caso de elevación de la concentración de aspartato-transaminasa (ASAT) y un caso de descenso del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), ambos de grado 3. No se observaron anomalías de laboratorio de grado 4. Las anomalías de laboratorio observadas en más de un paciente (y enumeradas en orden decreciente de frecuencia) incluyeron elevaciones de ASAT (89%), colesterol total (64%), ALAT (43%), glucosa (25%) y creatinina (11%), y descensos de hemoglobina (39%), glucosa (29%) y recuento de plaquetas (21%). La mayoría de ellas fueron leves (grado 1).

Reacciones adversas de especial interés

En los ensayos clínicos, el everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de la hepatitis B, algunos de ellos mortales. Es previsible una reactivación de las infecciones durante los periodos de inmunodepresión.

En los ensayos clínicos y durante la farmacovigilancia, el everolimus se ha asociado con casos de insuficiencia renal (algunos mortales) y proteinuria. Se aconseja vigilar la función renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

INTERACCIONES

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

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

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

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus

Los fármacos que inhiben la actividad de la CYP3A4, y que por tanto reducen el metabolismo del everolimus, pueden incrementar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Los inhibidores de la glucoproteína P, que pueden reducir la expulsión del everolimus de las células intestinales, pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Evitar la coadministración de Afinitor con inhibidores potentes de la CYP3A4 o de la PgP (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina, entre otros).

Se apreció un aumento significativo de la exposición al everolimus (la C_{max} y el AUC fueron unas 3,9 y 15 veces mayores, respectivamente) en voluntarios sanos que habían recibido el everolimus junto con el ketoconazol (inhibidor potente de la CYP3A4 e inhibidor de la glucoproteína P).

Se requiere cautela al coadministrar inhibidores moderados de la CYP3A4 (p.ej. eritromicina, verapamilo, ciclosporina, fluconazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir o aprepitant, entre otros) e inhibidores de la PgP. La dosis de Afinitor debe reducirse si se administra junto con un fármaco de este tipo (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

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

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

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

Después de un tratamiento con dosis diarias de 10 o 5 mg, no se apreciaron diferencias en la C_{min} del everolimus en presencia o ausencia de sustratos de la CYP3A4 o de la PgP.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

La coadministración de inhibidores débiles de la CYP3A4, con o sin inhibidores de la Pgp, no produjo efectos evidentes en la C_{min} del everolimus después de un tratamiento con dosis diarias de 10 mg o 5 mg.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones sanguíneas de everolimus

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

Evitar la coadministración de Afinitor con inductores potentes de la CYP3A4 o de la Pgp. Si es imprescindible administrar Afinitor junto con un fármaco de este tipo (como la rifampicina o la rifabutina) puede ser necesario ajustar la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Entre los inductores potentes de la CYP3A4 que pueden aumentar el metabolismo del everolimus y reducir sus concentraciones sanguíneas figuran también el hipérico (hierba de san Juan), corticoesteroides (p.ej. dexametasona, prednisona y prednisolona), anticonvulsivos (p.ej. carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) y antirretrovirales (p.ej. efavirenz y nevirapina).

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por el everolimus

Los estudios en voluntarios sanos indican que no se producen interacciones farmacocinéticas de importancia clínica entre Afinitor y dos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa: atorvastatina (sustrato de la CYP3A4) y pravastatina (que no es sustrato de la CYP3A4). Además, según los análisis de farmacocinética poblacional, la simvastatina (sustrato de la CYP3A4) no afecta la depuración de Afinitor.

In vitro, el everolimus es un inhibidor competitivo del metabolismo de la ciclosporina (sustrato de la CYP3A4) y un inhibidor mixto del dextrometorfano (sustrato de la CYP2D6). Tras la administración de una dosis oral de 10 mg al día o de 70 mg a la semana, la C_{max} media del everolimus en el estado de equilibrio es entre 12 y 36 veces menor que la constante K_i de inhibición *in vitro*. Por consiguiente, se considera improbable que el everolimus afecte el metabolismo de los sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6.

Un estudio en voluntarios sanos demostró que la coadministración de una dosis oral de midazolam con el everolimus dio lugar a un aumento del 25% de la C_{max} y un aumento del 30% del $AUC_{(0-\infty)}$ del midazolam, pero no afectó la razón de $AUC_{(0-\infty)}$ entre el 1-hidroximidazolam y el midazolam ni la semivida de eliminación terminal del midazolam. Esto indica que la mayor exposición al midazolam se debe a los efectos del everolimus en el aparato gastrointestinal después de la coadministración de los dos fármacos. Por consiguiente,

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

el everolimus puede afectar la biodisponibilidad de los fármacos coadministrados por vía oral que sean sustratos de la CYP3A4. Es improbable que el everolimus afecte la exposición a otros sustratos de la CYP3A4 que se administran por otras vías distintas de la oral, por ejemplo por vía intravenosa, subcutánea y transdérmica (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La coadministración del everolimus con una formulación de liberación retardada de octreotida aumentó la C_{min} de la octreotida con una razón de medias geométricas (everolimus / placebo) de 1,47 (IC del 90%: 1,32–1,64). Esta interacción probablemente no afectará de forma clínicamente significativa la eficacia del 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 de virus vivos durante el tratamiento con Afinitor (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Dichas vacunas son, por ejemplo, la antigripal intranasal, la antisarampionosa, la antiparotídica, la antirrubéólica, la antipoliomielítica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamentilica, la vacuna contra la varicela y la vacuna antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *S. typhi*.

EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

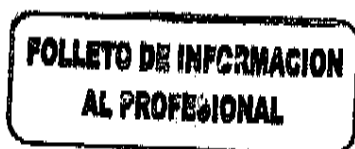
No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Afinitor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en la reproducción, por ejemplo, embriotoxicidad y fetotoxicidad (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el posible riesgo para el ser humano.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

Lactancia

No se sabe si el everolimus se excreta en la leche humana. Sin embargo, en los estudios en animales, tanto el everolimus como sus metabolitos pasaron fácilmente a la leche de ratas lactantes. Por consiguiente, las mujeres que toman Afinitor no deben amamantar.

Mujeres en edad de procrear

Debe advertirse 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.



Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

Fecundidad

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

SOBREDOSIS

En los estudios en animales fue bajo el potencial de toxicidad aguda del everolimus. 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 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 del sistema de PI3K/AKT; la regulación de este sistema falla en la mayoría de las neoplasias malignas humanas.

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

Propiedades farmacodinámicas

El everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (el blanco de la rapamicina en los mamíferos) y, más específicamente, del complejo de transducción de señales formado por mTOR y Raptor (mTORC1). mTOR es una serina-treonina-cinasa clave en el sistema de

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

transducción de señales en cascada de PI3K/AKT; la regulación de este sistema falla en la mayoría de las neoplasias malignas humanas. El everolimus ejerce su actividad a través del receptor intracelular FKBP12 con el que interactúa con elevada afinidad. El complejo formado por la proteína FKBP12 y el everolimus se une a mTORC1 e inhibe la capacidad de éste para transducir señales. La transducción de señales a través de mTORC1 se efectúa por medio de la modulación de la fosforilación de efectores consecutivos en la serie, cuyos componentes más conocidos son los reguladores de la traducción S6K1 (cinasa 1 de la proteína ribosómica S6) y 4E-BP (proteína de fijación al factor de elongación 4E en los eucariontes). El desmantelamiento de la función de S6K1 y de 4E-BP1, como resultado de la inhibición de mTORC1, interfiere la traducción de los ARNm codificadores de proteínas que son esenciales para la regulación del ciclo celular, la glucólisis y la adaptación a las condiciones de hipoxia (baja concentración de oxígeno). Ello inhibe el desarrollo del tumor y la expresión de factores inducibles en condiciones de hipoxia (como el factor de transcripción HIF-1); la inhibición de tales factores reduce la expresión de otros factores implicados en la potenciación de los procesos angiogénicos tumorales (como el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF). El everolimus es un inhibidor potente del desarrollo y la proliferación de células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso de los vasos sanguíneos. Se ha observado que reduce la proliferación de células tumorales, la glucólisis y la angiogénesis en los tumores sólidos *in vivo*, en consonancia con el papel regulador central que cumple mTORC1, por lo que ofrece dos modos independientes de inhibición del crecimiento tumoral: una actividad celular antineoplásica directa y una inhibición del estroma tumoral.

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

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 ligero sin grasas. La C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg, tanto con los regímenes de administración diarios como semanales. A partir de 20 mg/semana, la C_{max} aumenta menos que proporcionalmente a la dosis, mientras que el AUC se mantiene proporcional a la dosis entre 5 y 70 mg.

Efecto de los alimentos

En los sujetos sanos, las comidas ricas en grasas redujeron un 22% la exposición sistémica a Afinitor (10 mg) (basada en el AUC) y un 54% la concentración plasmática máxima (C_{max}); las comidas bajas en grasas redujeron el AUC un 32% y la C_{max} un 42%. Sin embargo, los alimentos no tuvieron ningún efecto aparente en la fase posterior a la absorción de la curva de concentraciones en función del tiempo.

Distribución

La razón de las concentraciones sanguíneas/plasmáticas de 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% con las concentraciones sanguíneas observadas en los pacientes oncológicos que toman dosis de Afinitor de 10 mg/día. La unión a proteínas plasmáticas es de un 74% en sujetos sanos y en pacientes con disfunción hepática moderada.

En un modelo de ratas, el everolimus administrado por vía intravenosa cruzó la barrera hematoencefálica en función de la dosis, pero no de forma lineal, lo cual es un signo de saturación de la bomba de expulsión en dicha barrera. También se ha comprobado la penetración encefálica del everolimus en ratas que habían recibido dosis orales de everolimus.

Metabolismo

El everolimus es un sustrato de la CYP3A4 y de la glucoproteína P. Luego de la administración oral, es el componente circulante preponderante en la sangre humana, donde se han detectado seis metabolitos principales del everolimus: tres metabolitos monohidroxilados, dos productos de hidrólisis con anillos abiertos y un conjugado fosfatidilcolínico del everolimus. Estos metabolitos se identificaron también en las especies animales empleadas en los estudios de toxicidad y su actividad fue 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 original.

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

No se han efectuado estudios de excreción específicos en pacientes oncológicos, pero se tienen datos procedentes de trasplantes. Tras la administración de una dosis única de everolimus radiactivo asociado a la ciclosporina, el 80% de la radiactividad se recuperó en las heces y el 5% en la orina. No se detectó el compuesto original en la orina ni en las heces.

Farmacocinética en el estado de equilibrio

Tras la administración diaria o semanal de everolimus a pacientes con tumores sólidos avanzados, el $AUC_{0-\tau}$ en el estado de equilibrio fue proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg con el régimen de administración diario y entre 5 y 70 mg con el régimen de administración semanal. Con el régimen diario, el estado de equilibrio se alcanzó en dos semanas. La C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg con los regímenes de administración diario y semanal, pero cuando las dosis alcanzan o superan 20 mg/semana, la C_{max} aumenta menos que proporcionalmente a la dosis y se alcanza al cabo de 1 a 2 horas (t_{max}) después de la administración. En el estado de equilibrio y con el régimen de administración diario, se observó una correlación significativa entre el $AUC_{0-\tau}$ y la concentración mínima anterior a la dosis. La semivida de eliminación media del everolimus es de aproximadamente 30 horas.

Pacientes con disfunción hepática

La seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de Afinitor se evaluaron en un estudio en el que se usaron dosis orales únicas de everolimus en 34 sujetos con disfunción hepática, comparándolos con sujetos con función hepática normal. La exposición ($AUC_{(0-\infty)}$) fue 1,6, 3,3 y 3,6 veces mayor en los sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), moderada (clase B de la escala Child-Pugh) y grave (clase C de la escala Child-Pugh), respectivamente, que en los sujetos con función hepática normal. Las simulaciones de la farmacocinética tras dosis múltiples confirman las recomendaciones posológicas en sujetos con disfunción hepática en función de su clase en la escala Child-Pugh. Se recomienda ajustar la dosis en 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) en la depuración oral del 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 pacientes trasplantados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

Pacientes pediátricos

- No está indicado el uso de Afinitor en la población pediátrica con cáncer (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).
- En los pacientes con ASCG, las concentraciones mínimas intraindividuales en el estado de equilibrio fueron proporcionales a la dosis con dosis diarias de 1,5 a 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) en la depuración oral del everolimus (CL/F: entre 4,8 y 54,5 litros/hora).

Origen étnico

La depuración oral del everolimus (CL/F) es semejante en los pacientes oncológicos japoneses y de raza blanca con función hepática similar.

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

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 del fármaco en el estado de equilibrio. Datos adicionales indican que la inhibición de la fosforilación de la cinasa S6 es muy sensible a la inhibición de mTOR por parte del everolimus. La inhibición de la fosforilación de eIF-4G fue completa independientemente del valor de C_{min} alcanzado después de la dosis de 10 mg diarios.

En pacientes con ASCG, concentraciones mínimas de everolimus más elevadas parecen asociarse con mayores reducciones del volumen del tumor. Sin embargo, se han observado respuestas con concentraciones mínimas de tan solo 2 ng/ml; por ello, una vez lograda una eficacia aceptable, puede resultar innecesario seguir aumentando la dosis (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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

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

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

El estudio RADIANT-3 (CRAD001C2324) –un ensayo multicéntrico de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de comparación entre Afinitor más un tratamiento complementario óptimo (TCO) y un placebo más el mismo TCO en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (TNEp)– demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de Afinitor frente al placebo. Dicho beneficio se tradujo en una prolongación 2,4 veces mayor de la mediana de la supervivencia sin progresión (SSP) (11,04 meses frente a 4,6 meses), dando lugar a una reducción del riesgo del 65% en la SSP (razón de riesgos: 0,35; IC del 95%: 0,27–0,45; $p<0,0001$) (véanse la Tabla 5 y la Figura 1).

En el estudio RADIANT-3 participaron pacientes con TNEp avanzados que habían presentado una progresión del cáncer en los 12 meses anteriores. Se estratificó a los pacientes según si habían recibido o no una quimioterapia citotóxica previa y en función de su puntuación en la escala de desempeño de la OMS (0 frente a 1 y 2). Como parte del tratamiento complementario óptimo se admitió el uso de análogos de la somatostatina.

El criterio principal de valoración del ensayo fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada mediante los criterios RECIST (criterios de evaluación de la respuesta aplicables a tumores sólidos). Cuando se tenían indicios de progresión por estudios radiológicos, el investigador podía revelar a los pacientes el tratamiento recibido, mientras que los del grupo placebo tenían la posibilidad de recibir Afinitor sin enmascaramiento.

Los criterios de valoración secundarios fueron la seguridad, la tasa de respuesta objetiva (TRO) (respuesta completa [RC] o parcial [RP]), la duración de la respuesta y la supervivencia total (ST).

En total, 410 pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos (1:1) para recibir 10 mg diarios de Afinitor (n=207) o el placebo (n=203). Los datos demográficos estaban bien equilibrados (mediana de la edad de 58 años, 55% de varones y 78,5% de raza blanca).

Tabla 5 RADIANT-3: Resultados de la supervivencia sin progresión

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

* Incluye la validación en caso de evaluaciones discrepantes entre el examen radiológico efectuado por el investigador y el examen radiológico central.

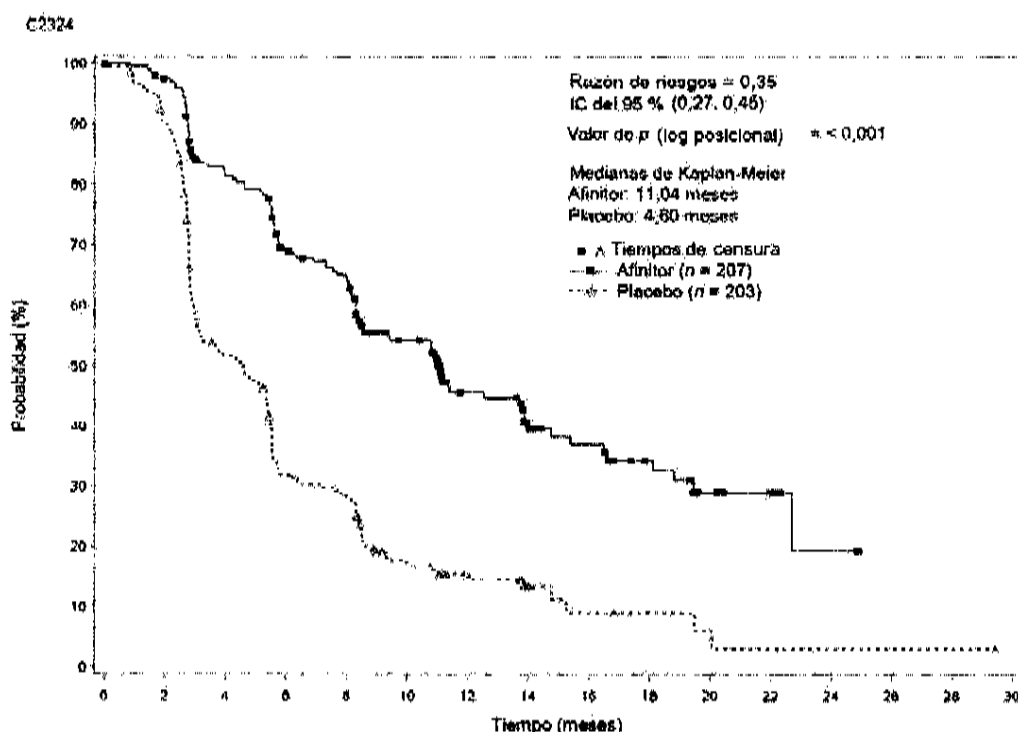
**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

Figura 1 **RADIANT-3: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión**



Los porcentajes de supervivencia sin progresión a los 18 meses fueron del 34,2% en el grupo de Afinitor y del 8,9% en el grupo placebo.

Los resultados relativos a la supervivencia total son aún preliminares, aunque se ha observado una diferencia estadísticamente significativa (RR=0,99 [IC del 95%: 0,68–1,43]). Es posible que el hecho de que el 72,9% (148/203) de los pacientes del grupo placebo haya cambiado a Afinitor sin enmascaramiento tras comprobarse la progresión de la enfermedad dificultara la detección de una posible diferencia relacionada con el tratamiento en la supervivencia total.

El estudio RADIANT-2 (CRAD001C2325) –un ensayo multicéntrico de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de comparación entre Afinitor más octreotida de liberación retardada (Sandostatin LAR®), y un placebo más la misma formulación de octreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides) principalmente de origen gastrointestinal o pulmonar– arrojó indicios de un beneficio clínico de Afinitor frente al placebo. Este beneficio se tradujo en una prolongación de 5,1 meses de la mediana de la supervivencia sin progresión (SSP) (16,43 meses frente a 11,33 meses; RR: 0,77; IC del 95%: 0,59–1,00; $p=0,026$), dando lugar a una reducción del riesgo del 23% en la SSP (véase la Tabla 6 y la Figura 2). Pese a que en el análisis principal no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa (el límite para considerar que había una diferencia estadísticamente significativa fue un valor de p de 0,0246), análisis adicionales en los que se

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

hicieron ajustes para tomar en cuenta la limitación de la observación (censura) y desequilibrios entre los dos grupos revelaron un efecto terapéutico favorable al everolimus.

En el estudio RADIANT-2 participaron pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides), principalmente de origen gastrointestinal o pulmonar, que habían presentado una progresión en los 12 meses anteriores 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 placebo recibieron un tratamiento con un análogo de la somatostatina antes de su ingreso en el estudio.

El criterio principal de valoración fue la SSP evaluada mediante los criterios RECIST. Cuando se tenían pruebas de progresión obtenidas mediante estudios radiológicos, el investigador podía revelar a los pacientes el tratamiento recibido y los del grupo placebo tenían la posibilidad de recibir Afinitor sin enmascaramiento.

Los criterios secundarios de valoración fueron la seguridad, la mejor respuesta general, la duración de la respuesta y la supervivencia total.

En total, 429 pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos (1:1) para recibir 10 mg diarios de Afinitor (n=216) o el placebo (n=213), además de 30 mg de octreotida de liberación retardada (Sandostatin LAR® intramuscular) cada 28 días. Se apreciaron considerables desequilibrios en varios factores de pronóstico importantes al inicio del estudio, que favorecían principalmente al grupo placebo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

Tabla 6 **RADIANT-2: Resultados de la supervivencia sin progresión**

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

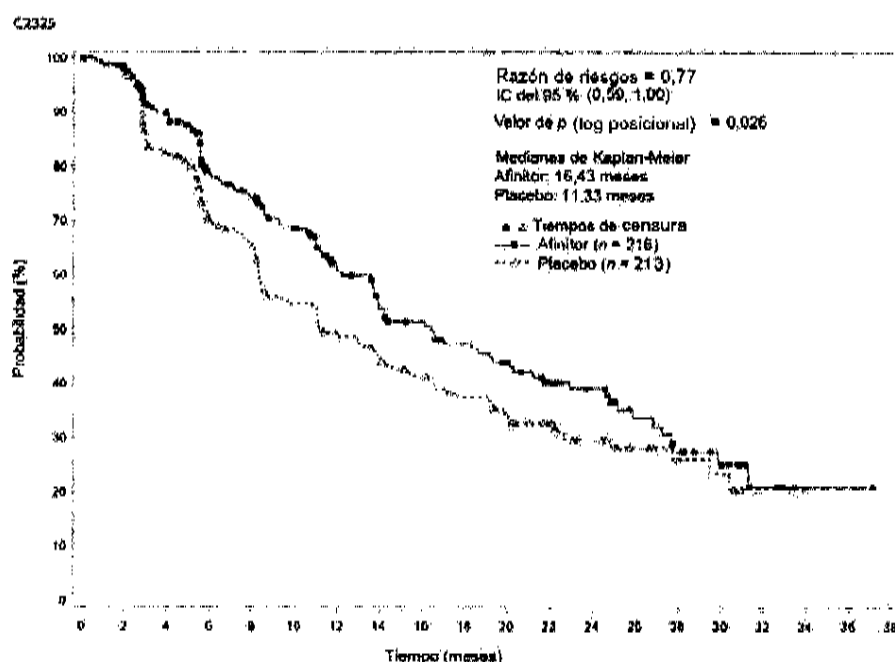
* Incluye la validación en caso de evaluaciones discrepantes entre el examen radiológico efectuado por el investigador y el examen radiológico central.

Análisis adicionales en los que se hicieron ajustes para tomar en cuenta la censura informativa y desequilibrios entre los dos grupos terapéuticos revelaron un efecto terapéutico favorable al everolimus. Los resultados de un análisis multivariante adicional en el que se corrigieron los desequilibrios existentes entre los grupos terapéuticos revelaron una RR de 0,73 (IC del 95%:0,56–0,97). Se utilizó un modelo de Cox con el método de ponderación de la probabilidad inversa de censura (IPCW, *Inverse Probability of Censoring Weights*) para tener en cuenta y corregir la censura informativa y los desequilibrios en las características iniciales de los dos grupos de tratamiento. A partir del análisis con el método IPCW se estimó una RR de 0,60 (IC del 95%: 0,44–0,84), con un valor de p unilateral de 0,0014, favorable al everolimus.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

Figura 2 RADIANT-2: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión



Los porcentajes de SSP a los 18 meses fueron del 47,2% con la asociación de everolimus más octreotida de liberación retardada (Sandostatin LAR[®]) y del 37,4% con el placebo más octreotida de liberación retardada (Sandostatin LAR[®]).

Los resultados sobre la supervivencia total son aún preliminares, aunque no se ha observado una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia total (RR correspondiente al análisis ajustado preespecificado 1,00 [IC del 95%: 0,76–1,33]). Es posible que el hecho de que el 58,2% (124/213) de los pacientes del grupo placebo hayan cambiado a Afinitor sin enmascaramiento tras comprobarse la progresión de la enfermedad dificultara la detección de una posible diferencia relacionada con el tratamiento en la supervivencia total.

Carcinoma de células renales avanzado

El estudio RECORD-1 (CRAD001C2240) fue un estudio multicéntrico de fase III, internacional, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo entre Afinitor (10 mg/día) y un placebo (asociados en ambos casos con un tratamiento complementario 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 de la tirosina-cinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular) (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 de pronóstico del MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) (grupos de

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

riesgo favorable, moderado o desfavorable) y el tratamiento antineoplásico anterior (uso previo de 1 o 2 VEGFR-TKI).

El criterio principal de valoración fue la supervivencia sin progresión, documentada según los criterios RECIST y evaluada mediante un examen centralizado, independiente y enmascarado. Los criterios secundarios de valoración fueron la seguridad del fármaco, la tasa objetiva de respuesta tumoral, la supervivencia total, los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida. Cuando se tenían pruebas de progresión obtenidas en estudios radiológicos, el investigador podía revelar a los pacientes el tratamiento recibido y los del grupo placebo tenían la posibilidad de recibir Afinitor (10 mg/día) sin enmascaramiento. El Comité Independiente de Supervisión de Datos recomendó que se pusiera fin a este ensayo en el momento de realizar el segundo análisis intermedio porque se había satisfecho el criterio principal de valoración.

En total, 416 pacientes fueron distribuidos al azar en una proporción de 2:1 para recibir Afinitor (n = 277) o bien un placebo (n = 139). Las características demográficas eran bien equilibradas (la mediana general de edades era de 61 años [mínima 27, máxima 85 años], el 77% eran varones, el 88% de raza blanca y el 74% había recibido un tratamiento previo con un solo VEGFR-TKI).

Los resultados de un análisis intermedio programado indicaron que Afinitor era superior al placebo en lo referente al criterio principal de valoración (supervivencia sin progresión) ya que se había conseguido una reducción estadísticamente significativa del 67% del riesgo de progresión o muerte (véanse la Tabla 7 y la Figura 3).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

Tabla 7 RECORD-1: Resultados de la supervivencia sin progresión

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

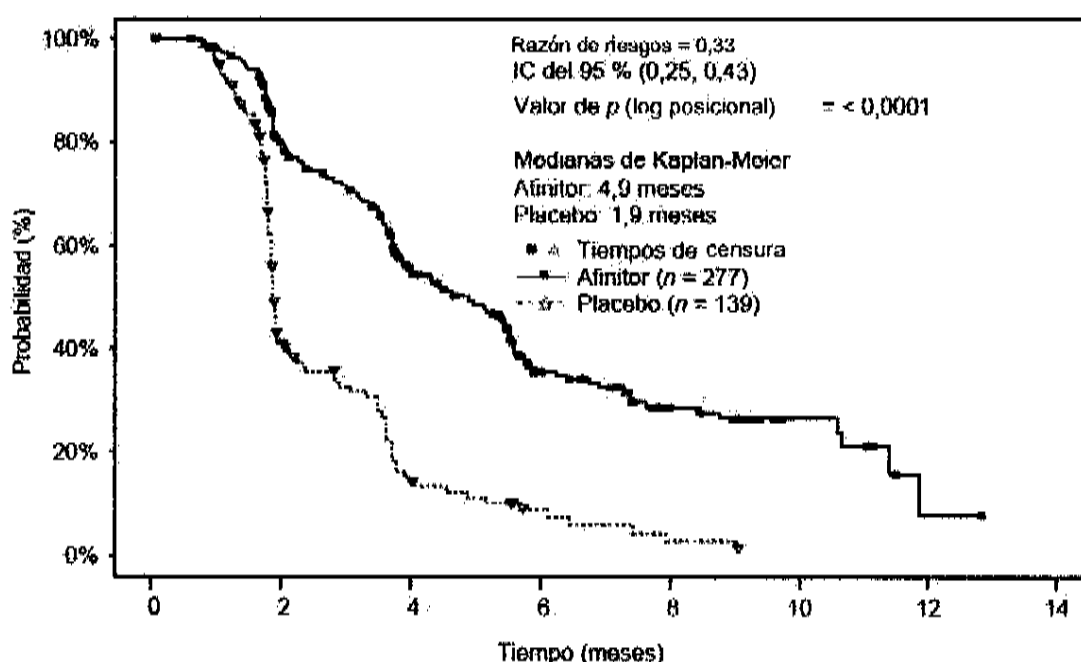
^a Prueba log-posicional, estratificada según la puntuación de pronóstico.

^b Prueba log-posicional unilateral, no estratificada.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 2,5 mg

Figura 3 RECORD-1: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión



Los porcentajes de supervivencia sin progresión a los seis meses fue del 36% en el grupo de Afinitor y del 9% en el grupo placebo.

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

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

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

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

ASCG

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

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

En conjunto, 28 pacientes recibieron el tratamiento con Afinitor; la mediana de edad era de 11 años (mínima 3, máxima 34 años), el 61% eran varones y el 86% 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 con una reducción clínica 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 8). Ningún paciente presentó lesiones nuevas, empeoramiento de la hidrocefalia ni aumento de la presión intracraneana, y en ninguno hubo que recurrir a la resección quirúrgica ni a otros tratamientos del ASCG.

Tabla 8 Respuesta del ASCG primario al tratamiento con Afinitor

Volumen del ASCG (cm ³)	Examen centralizado independiente					
	Inicial N = 28	3 meses N = 26	6 meses N = 27	12 meses N = 26	18 meses N = 18	24 meses N = 8
Media	2,45	1,47	1,33	1,26	1,45	1,05
Mediana	1,74	0,84	0,93	0,84	0,90	0,57
Mínimo-Máximo	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 frente al valor inicial						
Media		1,08	1,19	1,07	1,46	1,01
Mediana		0,63	0,83	0,85	0,74	0,46
Mínima-Máxima		-0,12-5,91	0,08-6,25	0,02-6,05	-0,24-9,03	0,12-3,79
Porcentaje de reducción frente al valor inicial, 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 respecto al tamaño inicial		1 (4)	0	0	1 (6)	0

Ref.:MT298836/11

Reg.ISP N°:F-18826/11

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

El análisis principal fue confirmado por:

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

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

El everolimus se asoció con una reducción de importancia clínica de la frecuencia total 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 Minipig[®], monos y conejos. Los órganos más afectados fueron los del aparato reproductor de machos y hembras de varias especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de espermatozoides en los epidídimos y atrofia uterina); los pulmones en ratones y ratas (aumento de macrófagos alveolares), y los ojos sólo en ratas (opacidades en la línea de sutura anterior del cristalino). Se observaron alteraciones renales de menor importancia en ratas (empeoramiento del depósito de lipofuscina en el epitelio tubular asociado a la edad, mayor frecuencia de hidronefrosis) y ratones (agravamiento de las lesiones subyacentes). No hubo signos de nefrotoxicidad en los monos ni en los cerdos Minipig[®].

Al parecer, el everolimus exacerba espontáneamente las enfermedades subyacentes (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 igual o superior a la exposición terapéutica, salvo en las ratas, en las que ocurrieron con una exposición inferior a la exposición terapéutica debido a la elevada distribución en los tejidos.

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

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

ejemplo, esternosquisis). En los conejos, el aumento de resorciones tardías fue una señal de embriotoxicidad.

En estudios de toxicidad en ratas jóvenes con dosis de tan solo 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 0,5 a 5 mg/kg. No se observaron signos de toxicidad en monos jóvenes con dosis de hasta 0,5 mg/kg/día durante 4 semanas.

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

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja externa.

Afinitor no debe usarse después de la fecha de caducidad 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 externa.

Prospecto internacional

Información publicada en: junio de 2011

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Página 35 de 35

