FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Afinitor®

Inhibidor de proteína-cinasas

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Comprimidos

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

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.

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.

Excipientes

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

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.

INDICACIONES

Afinitor está indicado para el tratamiento de:

- ~~Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa.~~

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

- **Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado 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, (NET por sus siglas en ingles).
- Pacientes con carcinoma de células renales en estadio avanzado, que no responden a la terapia con sunitinib o sorafenib.
- Pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET), 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, consistentemente 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 cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático y en el carcinoma de células renales avanzado:**

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

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

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

La posología para los tumores carcinoides avanzados de origen gastrointestinal

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

Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP): Se debe ejercer cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si fuera necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP al paciente, reduzca la dosis de everolimus (Afinitor) a 5 mg diarios. Puede ser necesario reducir adicionalmente la dosis a 5 mg administrados cada dos días o a 2,5 mg administrados a diario para mitigar las reacciones adversas (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

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

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

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

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

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

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

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

Superficie corporal (SC)	Dosis inicial diaria
≤1.2 m^2	2.5 mg
Entre 1.3 m^2 y 2.1 m^2	5 mg
≥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.

El tratamiento de las reacciones adversas graves o intolerables puede exigir la reducción momentánea de la dosis o la interrupción del tratamiento con everolimus (Afinitor) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Si hace falta reducir la dosis en pacientes que están recibiendo 2.5 mg diarios, se debe pensar en administrarla en días alternos.

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

Inductores potentes del CYP3A4:

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

puede aumentarse la dosis diaria en 2,5 mg cada 2 semanas, comprobando la concentración mínima y evaluando la tolerabilidad antes de aumentarla. Si se suspende la administración del inductor potente, se debe volver a administrar la dosis de everolimus (Afinitor) que se administraba antes de instaurar dicho inductor y determinar de nuevo la concentración mínima de everolimus unas dos semanas después (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

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

El monitoreo terapéutico de las concentraciones sanguíneas de everolimus es necesario para los pacientes tratados para ASCG con un método bioanalítico LC/MS validado. Las concentraciones totales deberán ser evaluadas aproximadamente 2 semanas después de la dosis inicial, después de cualquier cambio en la dosis, o después de una iniciación o cambio en la administración conjunta de inductores o inhibidores del CYP3A4 (ver secciones de 6.Advertencias y precauciones y 8.Interacciones) o después de que se observe cualquier cambio hepático (Child-Pugh) (ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES) Se debe ajustar la dosis con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus de entre 5 y 15 ng/mL, según la tolerabilidad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Posología en poblaciones especiales

Población pediátrica

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos aquejados de ASCG son coherentes con las indicadas para la población adulta que padece este tumor. No se ha estudiado la administración de Afinitor 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)

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

Pacientes con disfunción renal

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

Pacientes con disfunción hepática

Pacientes con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos en estadio avanzado de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático y en el carcinoma de células renales en estadio avanzado:

- Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A)- La dosis recomendada es de 7.5 mg diariamente.
- Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B)- La dosis recomendada es de 2.5 mg diariamente.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)- Su uso no esta recomendado. Si el beneficio supera al riesgo, no deberá de excederse de la dosis de 2.5 mg diarios.
- Los ajustes en la dosis deberán realizarse si el paciente presenta alteraciones de su estado hepático (Child-Pugh) durante el tratamiento.

Astrocitomas subependimarios de células gigantes (ASCG) asociados con esclerosis tuberosa (ET)

La dosis inicial recomendada en los pacientes con ASCG que presentan insuficiencia hepática se indica en la tabla 2.

Afinitor® no esta recomendado en pacientes con ASCG que presentan insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

Tabla 2: Dosis inicial recomendada de Afinitor® para el tratamiento de pacientes de SEGA con daño hepático.

Área de superficie corporal (ASC)	Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A)	Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B)
$\leq 1.2\ m^2$	2.5 mg cada dos días	No se recomienda
$1.3\ m^2$ to $2.1\ m^2$	2.5 mg diarios	2.5 mg cada dos días
$\geq 2.2\ m^2$	5 mg diarios	2.5 mg diarios

Las concentraciones sanguíneas de Everolimus deben ser evaluadas aproximadamente 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh). La dosis se ajustará para alcanzar concentraciones sanguíneas de 5 a 15 ng/mL. Si las concentraciones están por debajo de 5 ng/mL, la dosis diaria puede incrementarse en 2.5 mg cada 2 semanas, dependiendo de la tolerabilidad (ver sección 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).

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Neumonitis no infecciosa

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

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Infecciones

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Úlceras bucales

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

Insuficiencia renal

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

Vigilancia y pruebas de laboratorio

Función renal

En los estudios 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

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

Parámetros hematológicos

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

Interacciones farmacológicas

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

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

Afinitor no debe administrarse con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP (véase el apartado INTERACCIONES), pero si ello fuera imprescindible, hay que vigilar estrechamente la respuesta clínica del paciente. Se debe estudiar un aumento de la dosis de everolimus (Afinitor) si este se administra junto con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP y no es posible recurrir a otro tratamiento (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

Se debe tener cuidado cuando se administre Afinitor en combinación con sustratos del CYP3A4 orales con un estrecho margen terapéutico, debido al potencial de interacciones farmacológicas. En caso de que se tome Afinitor administrado con sustratos orales del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico, el paciente debe ser vigilado en caso de que se presenten las reacciones adversas descritas en la información para prescribir de dicho sustrato del CYP3A4 (ver sección INTERACCIONES).

Insuficiencia hepática

La exposición a everolimus se incrementó en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y severa (Child-Pugh C) (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

El everolimus no está recomendado para su uso en mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos o en pacientes con tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal, **pulmonar o** pancreático o carcinomas renales en estadio avanzado con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) a menos que el beneficio potencial supere el riesgo (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

El everolimus no está recomendado para su uso en pacientes con SEGA que padezcan insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Vacunas

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

REACCIONES ADVERSAS

Cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático y carcinoma de células renales avanzado

Resumen de perfil de seguridad:

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

- BOLERO-2 (CRAD001Y2301): Afinitor en combinación con exemestano en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno metastásico o avanzado localmente con receptores de estrógenos positivos que son refractarias a letrozol o anastrozol. De los datos obtenidos de la fecha de corte de análisis intermedio (11-Febrero-2011), la duración mediana del tratamiento fue 14.6 semanas para pacientes recibiendo Afinitor y 12.0 semanas para aquellos pacientes recibiendo placeo mas exemestano.
- RADIANT-3 (CRAD001C2324): Afinitor más un tratamiento complementario óptimo en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. La duración mediana del tratamiento enmascarado de estudio fue de 37.8 semanas en los pacientes que recibieron Afinitor y de 16.1 semanas en los del grupo del placebo.

- RADIANT-2 (CRAD001C2325): Afinitor más octreotida de absorción lenta en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides) principalmente de origen gastrointestinal. La duración mediana del tratamiento enmascarado de estudio fue de 37.0 semanas en los pacientes que recibieron Afinitor y de 36.6 semanas en los del grupo del placebo.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): Afinitor más un tratamiento complementario óptimo en pacientes con carcinoma de células renales avanzado. La duración mediana del tratamiento enmascarado de estudio fue de 141 días en los pacientes que recibieron Afinitor y de 60 días en los del grupo del placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia igual o superior al 10% en al menos un estudio fase III y, a juicio del investigador, presuntamente relacionadas con el tratamiento) fueron (en orden decreciente): estomatitis, exantema, diarrea, fatiga, infecciones, astenia, náuseas, edema periférico, falta de apetito, cefalea, disgeusia, epistaxis, inflamación de la mucosa, pérdida de peso, vómitos, prurito, tos, disnea, piel seca, anomalías ungulares y fiebre (pirexia). Las reacciones adversas de grado 3 a 4 más frecuentes (frecuencia igual o superior al 2% en al menos un estudio fundamental) fueron: estomatitis, fatiga, diarrea, infecciones, neumonitis y diabetes mellitus.

Resumen tabulado de reacciones adversas obtenidas de los estudios clínicos:

La Tabla 3 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas con una incidencia igual o superior al 5% en los pacientes que recibieron Afinitor (10 mg/día) en al menos uno de los estudios fundamentales; todos los términos incluidos se basan en el mayor porcentaje registrado en un estudio 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 se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de frecuencia. Además, para clasificar cada reacción adversa en la correspondiente categoría de frecuencia, se ha seguido la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100, <1/10); infrecuente (≥1/1,000, <1/100); rara (≥1/10,000, <1/1,000); muy rara (<1/10,000), incluidas las notificaciones aisladas.

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 3 Reacciones adversas registradas en al menos un estudio fundamental y por lo menos en el 5% de los pacientes, con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor que en el del placebo

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

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

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

[b] Incluye: alveolitis, neumopatía intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis, hemorragia alveolar pulmonar y toxicidad pulmonar.

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

A continuación se detallan otras reacciones adversas importantes cuya frecuencia fue mayor en el grupo de Afinitor que en el del placebo, aunque inferior al 5%, en al menos un estudio fundamental. Todos los términos incluidos se basan en el mayor porcentaje registrado en un estudio 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: diabetes mellitus de nueva aparición (<1%).

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: insomnio (3.3%).

Trastornos del sistema nervioso

Infrecuente: ageusia (<1%).

Trastornos vasculares

Frecuente: hemorragias (4.7% en diferentes lugares).

Infrecuentes: 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: eritrodisestesia palmoplantar (4.7%), eritema (3.7%).

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Frecuente: artralgia (2.8%).

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: proteinuria (2.5%), insuficiencia renal (2.3%, incluida la insuficiencia renal aguda), micción diurna elevada (1.8%).

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuente: dolor torácico (1.1%).

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

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

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

En los cuatro estudios fase III, la mayoría de las anomalías de laboratorio importantes observadas se registraron con una frecuencia ≥10% (enumeradas por orden decreciente de frecuencia):

Cifras reducidas de magnitudes hematológicas tales como hemoglobina, linfocitos, trombocitos y neutrófilos (o pancitopenia cuando se acumulan todas). Cifras elevadas de magnitudes bioquímicas, como colesterol, triglicéridos, glucosa, aspartato-transaminasa, creatinina, alanina-aminotransferasas y bilirrubina. Cifras reducidas de magnitudes bioquímicas, como fosfato y potasio.

La mayoría de las anomalías eran leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Las anomalías de grado 4 incluyen reducciones linfocitos (2.2%), hemoglobina (2%), y potasio (2%), neutrófilos, plaquetas y fosfato (cada cifra <1%),

ASCG

Resumen del perfil de seguridad:

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

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

Resumen tabulado de reacciones adversas de los estudios clínicos:

La tabla 4 resume las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento que se notificaron con una frecuencia ≥5%. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de frecuencia.

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 4 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 acneiforme	Muy frecuente	25	0	0
Acné	Muy frecuente	11	0	0
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fiebre	Muy frecuente	29	0	0
Inflamación de la mucosa	Frecuente	7.1	0	0
Pruebas complementarias				
Disminución de la cifra de leucocitos[c]	Muy frecuente	11	3.6	0
Elevación de los triglicéridos sanguíneos[b]	Frecuente	7.1	0	0

CTCAE v. 3.0

[a] Todas las infecciones notificadas; el protocolo exigía clasificar todas las infecciones como reacciones adversas (las notificadas comprendían infecciones de las vías respiratorias superiores. sinusitis y otitis medias).

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: ansiedad (3.6%).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: somnolencia (3.6%).

Trastornos vasculares

Frecuente: hipertensión (3.6%)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuente: trastorno respiratorio (3.6%).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: piel seca (3.6%), pitiriasis rosada (3.6%).

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: proteinuria (3.6%).

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuente: fatiga (3.6%), edema periférico (3.6%)

Trastornos oculares

Frecuente: hiperemia ocular (3.6%).

Pruebas complementarias

Frecuente: disminución de la inmunoglobulina G sanguínea (3.6%).

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

Anomalías de laboratorio importantes no notificadas como reacciones adversas

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

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Reacciones adversas de especial interés

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

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

INTERACCIONES

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

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 $C_{máx}$ 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).

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

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la glucoproteína P; la $C_{máx}$ fue 2.0 veces mayor y el AUC, 4.4 veces mayor).
- verapamilo (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la glucoproteína P; la $C_{máx}$ fue 2.3 veces mayor y el AUC, 3.5 veces mayor).
- ciclosporina (sustrato del CYP3A4 e inhibidor de la glucoproteína P; la $C_{máx}$ 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 inhibidores moderados del CYP3A4 y de la PgP que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

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

No se apreciaron diferencias en la C_{min} de everolimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 ó 5 mg en presencia o ausencia de sustratos del CYP3A4 o de la PgP.

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

Sustancias que pueden reducir las concentraciones sanguíneas de everolimus

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

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

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

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

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

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

Un estudio realizado en sujetos sanos demostró que la administración de una dosis oral de midazolam con everolimus resultó en un aumento del 25% de la C_{max} de midazolam y un aumento del 30% en el $ABC_{(0\text{-inf})}$ de midazolam, mientras que la relación del $ABC_{(0\text{-inf})}$ de sus metabolitos (1-hidroxi-midazolam/midazolam) y la vida media terminal ($t_{1/2}$) de midazolam no se vieron afectados. Esto sugiere que el incremento en la exposición de al midazolam es debido a los efectos del everolimus en el sistema gastrointestinal, cuando ambos medicamentos se administran al mismo tiempo. Por lo tanto, el everolimus puede afectar la biodisponibilidad oral de los fármacos administrados conjuntamente que son sustratos del CYP3A4.Es poco probable que el everolimus afecte la exposición de otros fármacos que son sustratos del CYP3A4 que se administran por vías no orales como por las vías de administración intravenosa, subcutánea y transdérmica (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La coadministración de everolimus y una formulación de absorción lenta de octreotida aumenta la $C_{mín}$ de octreotida con un cociente de medias geométricas (everolimus/placebo) de 1.47 (IC del 90%: que probablemente no afecte de forma clínicamente significativa a la eficacia de everolimus en los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados.

La coadministración de everolimus y exemestano incrementa la $C_{mín}$ y C_{2h} de exemestano en 45% y 71% respectivamente. Sin embargo, los correspondientes niveles de estradiol en un estado constante (4 semanas) no fueron diferentes entre los dos brazos de tratamiento. No se observó incremento en las reacciones adversas relacionadas a exemestano en pacientes con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos recibiendo la combinación. No es probable que el incremento en los niveles de exemestano tenga un impacto sobre la eficacia o seguridad.

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

durante el tratamiento con Afinitor (véase el apartado 6.Advertencias y precauciones). Dichas vacunas son, por ejemplo, la antigripal intranasal, la antisarampionosa, la antiparotidítica, la antirrubeólica, la antipoliomielítica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamarílica, la vacuna contra la varicela y la vacuna antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *S. Typhi*.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

Lactancia

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

Mujeres en edad de procrear

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

Fertilidad

A juzgar por los hallazgos preclínicos, el tratamiento con Afinitor puede menoscabar la fertilidad masculina (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 2,000 mg/kg (estudio 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.

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico, código ATC

Inhibidor de la protein kinasa, L01XE10.

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.

La activación del vía del mTOR es un cambio adaptativo clave dirigiendo la resistencia endocrina en el cáncer de seno. Varias vías de transducción de señales son activadas para escapar al efecto de la terapia endocrina. Otra vía es la vía PI3K/Akt/mTOR, la cual es activada constitutivamente en células de cáncer de seno con remoción de terapia estrogénica a largo plazo y resistente a inhibidores de aromatasa (AI). En células de cáncer de seno, la resistencia a AI debido a la activación de Akt puede ser reversada por la coadministración con everolimus.

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

Propiedades farmacodinámicas

El everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (el blanco de la rapamicina en los mamíferos) y, más específicamente, del complejo de transducción de señales formado por mTOR y Raptor (mTORC1). mTOR es una serina-treonina-cinasa clave en el sistema de transducción de señales en cascada de PI3K/AKT; la regulación de este sistema falla en la mayoría de las neoplasias malignas humanas. El everolimus ejerce su actividad a través del receptor intracelular FKBP12 con el que interactúa con elevada afinidad. El complejo formado por la proteína FKBP12 y el everolimus se une a mTORC1 e inhibe la capacidad de éste para transducir señales. La

transducción de señales a través de mTORC1 se efectúa por medio de la modulación de la fosforilación de efectores consecutivos en la serie, cuyos componentes más conocidos son los reguladores de la traducción S6K1 (cinasa 1 de la proteína ribosómica S6) y 4E-BP (proteína de fijación al factor de elongación 4E en los eucariontes). El desmantelamiento de la función de S6K1 y de 4E-BP1, como resultado de la inhibición de mTORC1, interfiere la traducción de los ARNm codificadores de proteínas que son esenciales para la regulación del ciclo celular, la glucólisis y la adaptación a las condiciones de hipoxia (baja concentración de oxígeno). Ello inhibe el desarrollo del tumor y la expresión de factores inducibles en condiciones de hipoxia (como el factor de transcripción HIF-1); la inhibición de tales factores reduce la expresión de otros factores implicados en la potenciación de los procesos angiógenos 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° y el 30.° día de vida) mostraron una mejora persistente del fenotipo, con una mediana de supervivencia de 78 días. En resumen, el everolimus es muy activo en este modelo neuronal de la esclerosis tuberosa, con efectos beneficiosos atribuibles aparentemente a los efectos sobre la vía de transducción de señales de mTORC1 y AKT y, en consecuencia, sobre el tamaño celular y la mielinización.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En los pacientes con tumores sólidos avanzados, las concentraciones máximas de everolimus se alcanzan entre 1 y 2 horas después de una dosis oral de 5–70 mg administrada en ayunas o tras un refrigerio no graso. La $C_{máx}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg, tanto en las pautas diarias como en las semanales. A partir de los 20 mg/semana, la C_{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 Afinitor (10 mg) (valorada según el AUC) en un 22% y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) en un 54%; las comidas que contenían pocas grasas redujeron el AUC en un 32% y la $C_{máx}$ en un 42%. Sin embargo, los alimentos no tuvieron ningún efecto aparente sobre la curva de concentración-tiempo en la fase posterior a la absorción.

Distribución

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

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

Farmacocinética en el estado de equilibrio

Tras la administración diaria o semanal de everolimus a pacientes con tumores sólidos avanzados, el $AUC_{0-\tau}$ de equilibrio fue proporcional a la dosis tanto en la gama de

concentraciones de 5 a 10 mg con la pauta diaria como en la de 5 a 70 mg con la semanal. Con la pauta diaria, el estado de equilibrio se alcanzó en dos semanas. La $C_{máx}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg en las pautas diaria y semanal, pero cuando las dosis son iguales o superiores a 20 mg/semana, la $C_{máx}$ aumenta de forma menos proporcional a la dosis y se alcanza al cabo de 1 ó 2 horas ($t_{máx}$) después de la administración. En el estado de equilibrio y con la pauta diaria, se observó una correlación significativa entre el $AUC_{0-\tau}$ y la concentración mínima anterior a la dosis. La semivida de eliminación media de everolimus es de 30 horas aproximadamente.

Pacientes con disfunción hepática

La seguridad, tolerabilidad y la farmacocinética del everolimus se evaluaron en un estudio de dosis única de everolimus en 34 pacientes con alteración de la función renal en comparación con pacientes con función hepática normal. En comparación con los pacientes normales, hubo un aumento de 1.6 veces, 3.3 veces y 3.6veces en la exposición (p.ej. $ABC_{(0-inf)}$) para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y severa (Child-Pugh C) respectivamente. Simulaciones de la farmacocinética de dosis múltiples sustenta las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática utilizando como base el estatus de Child Pugh. El ajuste de la dosis se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con disfunción renal

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

Pacientes pediátricos

- No está indicado el uso de Afinitor en niños o adolescentes con cáncer (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).
- En pacientes aquejados de ASCG, las concentraciones mínimas intraindividuales del estado de equilibrio eran proporcionales a la dosis con dosis diarias de entre 1.5 y 14.6 mg/m^2 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Pacientes geriátricos

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes oncológicos no se detectó ningún efecto significativo de la edad (entre 27 y 85 años) sobre la depuración oral de everolimus (CL/F: entre 4.8 y 54.5 litros/hora).

Origen étnico

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

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

Relación entre la exposición y la respuesta

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

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

La supervivencia exenta de progresión tendía a prolongarse conforme aumentaba la $C_{mín}$ (normalizada con respecto al tiempo) en los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (TNEp, razón de riesgos: 0.73; IC del 95%: 0.50–1.08) y en los pacientes con tumores carcinoides avanzados (razón de riesgos 0.66; IC del 95%: 0,40–1.08). La C_{min} de everolimus afectó a la probabilidad de reducción del tamaño del tumor ($p<0.001$), con cocientes de posibilidades de 1.62 y 1.46, respectivamente, cuando se modificó la exposición de 5 ng/mL a 10 ng/mL en los pacientes con TNEp avanzados y en los pacientes con tumores carcinoides avanzados.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos

BOLERO-2 (Estudio CRAD001Y2301) un estudio aleatorio, doble ciego, multicéntrico de fase III de Afinitor + Exemestano vs. Placebo + Exemestano fue conducido en mujeres postmenopáusicas con cáncer de ceno avanzado con receptores de estrógeno positivos, HER-2-neu/no amplificado con recurrencia o progresión seguido a terapia previa con letrozol o anastrozol. Los pacientes fueron aleatorizados en una relación de 2:1 para recibir everolimus (10mg diariamente) o reemplazado por placebo, en adición a exemestano abierto (25mg diariamente). La aleatorización fue estratificada por sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa (si vs. no) y por la presencia de metástasis visceral (si vs. no). La sensibilidad a

la terapia hormonal previa fue definida como (1) beneficio clínico documentado (respuesta completa [CR], respuesta parcial [PR], enfermedad estable ≥-24 semanas) a por lo menos una terapia hormonal previa en un estado avanzado ó (2) por lo menos 24 meses de terapia hormonal adyuvante previo a la recurrencia.

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

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

Un total de 724 pacientes fueron aleatorizados en una relación de 2:1 al brazo de la combinación everolimus (10mg diarios) + exemestano (25mg diarios) (n=485) o brazo de placebo + exemestano (25mg diarios) (n=239). Los dos grupos de tratamiento estuvieron generalmente balanceados con respecto a la demografía basal de las características de la enfermedad y a la historia de usos de previos antineoplásicos. La mediana de la edad de los pacientes fue 61 años (rango 20 a 93) y 75% eran caucásicos.

Los resultados de eficacia fueron obtenidos de un análisis intermedio después que se observaron 359 eventos locales de PFS y 217 eventos centrales de PFS. Pacientes en el brazo de tratamiento placebo + exemestano no se entrecruzaron al brazo de everolimus en el momento de la progresión.

El estudio demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de everolimus + exemestano sobre placebo + exemestano por una prolongación 2.4 veces mayor en la mediana de la PFS (mediana: 6.93 meses vs. 2.83 meses), resultando en una reducción del riesgo de progresión o muerte (PFS HR 0.43; 95% CI: 0.35, 0.54; test de rango logarítmico unilateral valor p <0.0001 por evaluación de investigador local) (ver tabla 5 y figura No. 1).

Los análisis de PFS basados en evaluación radiológica central independiente fueron de soporte y mostraron una prolongación 2.6 veces mayor en la mediana de la sobrevida libre de progresión (10.58 meses vs. 4.14 meses), resultando en una reducción del riesgo progresión o muerte del 64% (PFS HR: 0.36; 95% CI: 0.27, 0.47; test de rango logarítmico unilateral valor p <0.0001) (ver tabla 6 y figura No. 2).

La respuesta objetiva de la evaluación por investigador basada en RECIST se observó en 9.5% de los pacientes (95% CI: 7.0, 12.4) en el brazo de tratamiento de everolimus + exemestano vs. 0.4% (95% CI: 0.0-2.3) en el brazo de placebo + exemestano (p<0.0001 para la comparación entre brazos). La tasa de beneficio clínico para everolimus + exemestano fue de 33.4% vs. 18.0% en el brazo control; p<0.0001 (ver tabla 5).

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 5 – BOLERO -2 : Resultados de eficacia

Análisis	Afinitor[a] N = 485	Placebo[a] N = 239	Tasa de riesgo	Valor P
Sobrevida libre de progresión mediana (meses, 95% CI)				
Revisión radiológica del investigador	6.93 (6.44 a 8.05)	2.83 (2.76 a 4.14)	0.43 (0.35 a 0.54)	<0.0001
Revisión radilógica 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 global (%, 95% CI)				
Tasa de respuesta objetiva (ORR)[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 (CBR)[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 de respuesta objetiva = proporción de pacientes con CR o RR.*
[c] *Tasa de beneficio clínico = proporción de pacientes con CR o PR o SD ≥ 24 semanas.*

[d] *No aplica.*

[e] *Valor-p es obtenido a partir del analisis exacto de CMH usando una versión estratificada del test de permutación de Cochran-Armitage.*

Los datos de sobrevida global (OS) no permiten al momento del análisis de PFS contribuir a una interpretación final de los mismos. 83 muertes fueron reportadas en el análisis intermedio, representando 10.6% y 13.0% de los pacientes muertos en los brazos de tratamiento de everolimus + exemestano y placebo + exemestano, respectivamente.

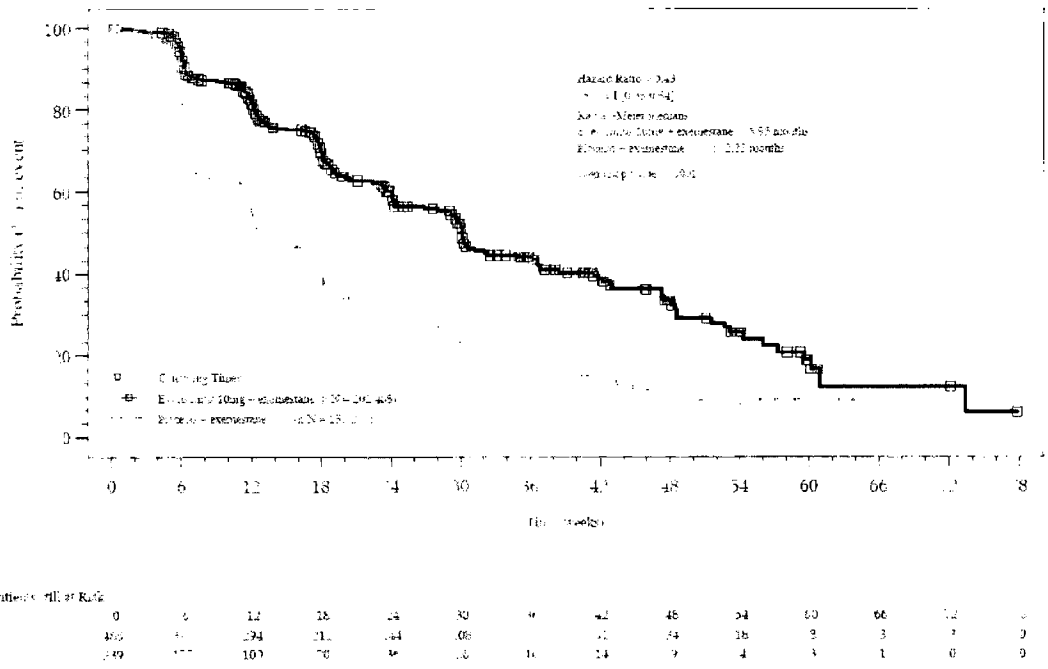
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Figura No. 1 BOLERO-2 – Curvas de Sobrevida Libre de Progresión de Kaplan-Meier (revisión radiológica del investigador).



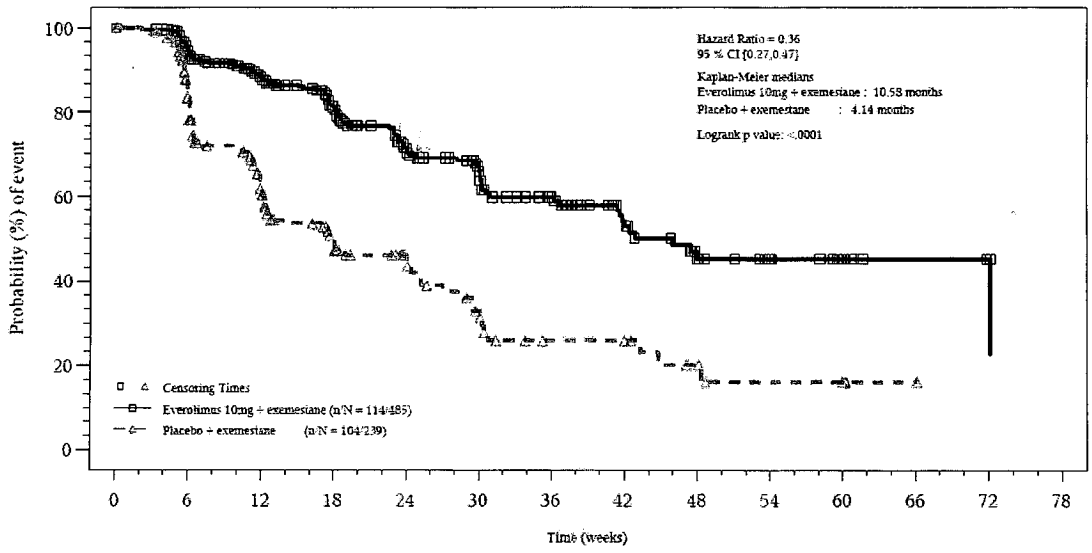
Tasas a los 9 meses de PFS fue de 40% de pacientes recibiendo everolimus + exemestano comparado con 15% en el brazo de tramaiento de placebo + exemestano en una mediana de seguimiento de 7.6 meses.

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

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



Number of Patients still at Risk

Time(weeks)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Everolimus	485	385	281	201	132	102	67	43	28	18	9	3	2	0
Placebo	239	168	94	55	33	20	11	11	6	3	3	1	0	0

El efecto en el tratamiento de la PFS estimada fue soportado por un análisis planeado de los subgrupos de la PFS por evaluación de investigador. Para todos los subgrupos analizados, un efecto del tratamiento positivo fue visto con everolimus + exemestano con una tasa de riesgo estimada vs. Placebo + exemestano entre 0.25 y 0.60 (tabla 6, figuras 3 y 4). Los análisis de subgrupos demostraron un efecto de tratamiento homogéneo y consistente sin consideración de la sensibilidad a terapia hormonal previa y la presencia de metástasis visceral, y a lo largo de los mayores subgrupos prognóstico y demográficos.

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Table 6 Análisis de PFS por investigador por subgrupo – Análisis completo

	N	Everolimus + exemestano	Placebo + exemestaneo	HR[1]	95% CI
		Mediana de PFS (meses)			
Sensibilidad a terapia hormonal previa					
No	114	6.70	2.83	0.50	0.31, 0.83
Si	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
Si	406	6.18	2.69	0.44	0.34, 0.58
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, 0.76
Region					
Asia	137	6.97	4.14	0.60	0.38, 0.96
Europa	275	6.70	2.76	0.42	0.30, 0.60
Norte America	274	8.84	3.94	0.37	0.26, 0.52
Otro	38	4.21	1.45	0.34	0.12, 0.96
Japaneses					
Japaneses	106	8.41	4.14	0.59	0.35, 1.01
No Japaneses	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
Si	492	6.93	2.79	0.40	0.31, 0.52
Lesiones solo en hueso, basal					
No	569	6.70	2.76	0.44	0.35, 0.56
Si	155	9.89	4.37	0.43	0.25, 0.76

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

	N	Everolimus + exemestano	Placebo + exemestaneo	HR[1]	95% CI
		Mediana de PFS (meses)			
Estado de desmepeño de ECOG basal					
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
Estado PgR					
Negativo	184	6.93	2.76	0.45	0.30, 0.68
Positivo	523	6.93	2.96	0.43	0.34, 0.55
Raza					
Asiaticos	143	6.93	4.14	0.59	0.37, 0.93
Caucásicos	547	6.93	2.83	0.41	0.32, 0.53
Otro	34	7.03	1.41	0.25	0.09, 0.74
Uso previo de terapia hormonal diferente a NSAI (Inhibidor de aromatasa no esteroidal)					
No	327	6.83	4.01	0.51	0.37, 0.70
Si	397	6.97	2.76	0.38	0.29, 0.51
Numero de organos involucrados					
1	224	8.48	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
Numero 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

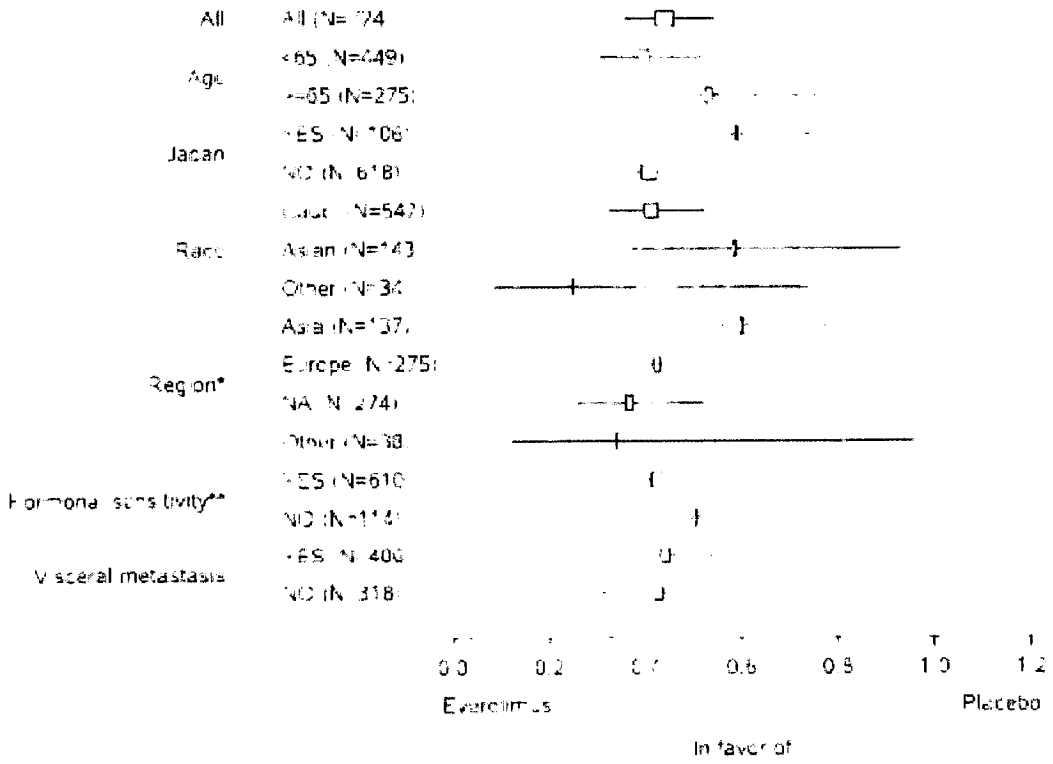
[1] *Tasa de riesgo obtenida usando modelo Cox no estratificado*

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Figura 3. Diaframa de PFS por investigador por subgrupo (1)



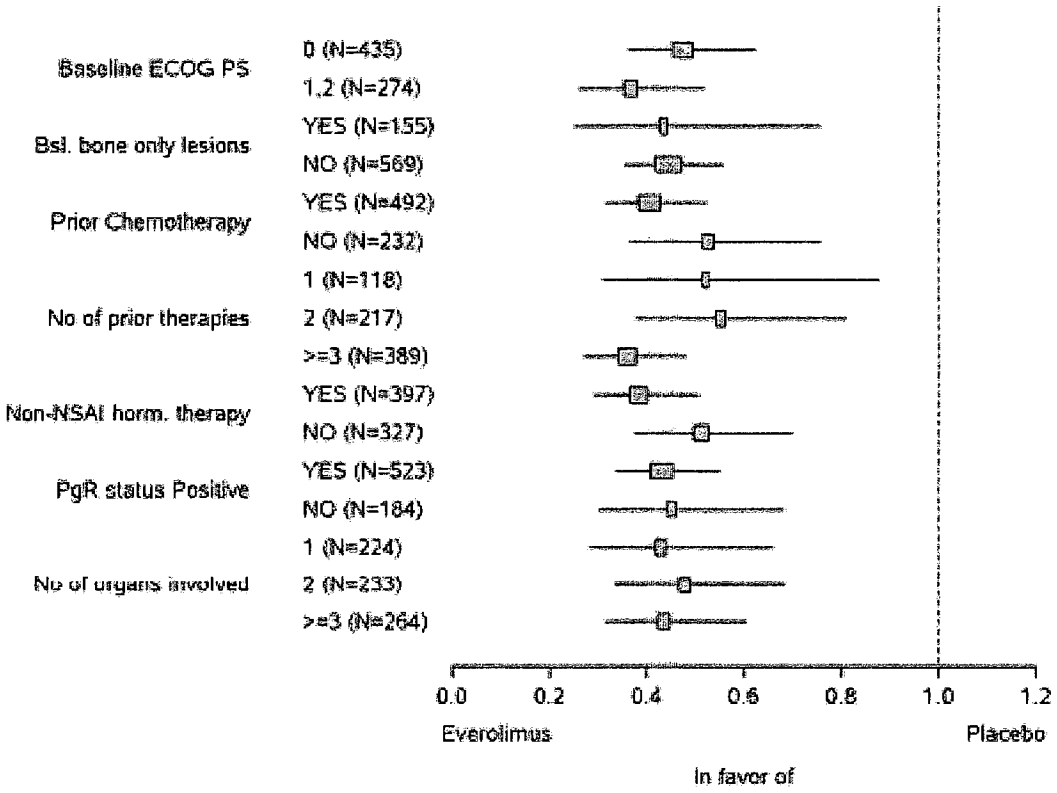
Hazard ratio was obtained using unstratified Cox proportional hazard model
* NA: North America
** sensitivity to prior hormonal therapy

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Figura 4. Diagrama de PFS por investigador por subgrupo (2)



Hazard ratio was obtained using unstratified Cox proportional hazard model.
* NA: North America
** sensitivity to prior hormonal therapy

La reducción tumoral fue también evidente a partir de la correspondiente cascada de diagrama. Los resultados indican que el 68.1% de los pacientes en el brazo de everolimus + exemestano experimentaron una reducción tumoral vs. 28% para placebo + exemestano (Figura No. 5)

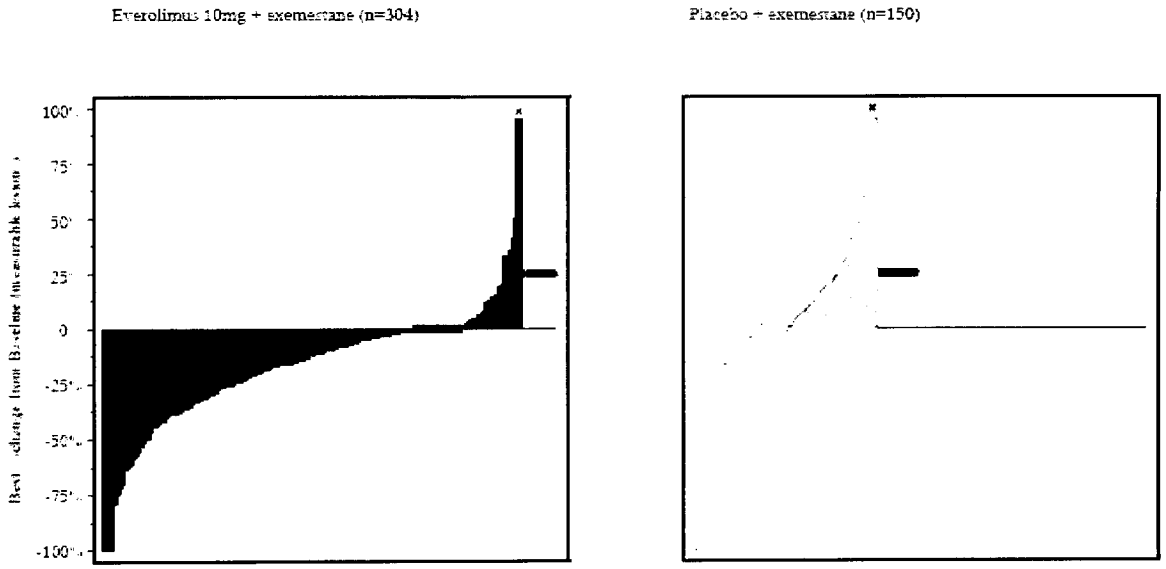
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Figura 5. Reducción del Tumor: mejor cambio de porcentaje a partir del estado basal en la suma de los diámetros más largos por investigador.



	Everolimus	Placebo
Decrease in best percentage change from baseline	68.09 % (207)	28.00% (42)
Zero change in best percentage change from baseline	10.86 % (33)	14.00% (21)
Increase in best percentage change from baseline	12.83 % (39)	38.67% (58)
* change in target lesion available but contradicted by Overall lesion response = PD	8.22 % (25)	19.33% (29)

Las diferencias clínicamente o estadísticamente significativas no fueron observadas entre los dos brazos de tratamiento en términos de tiempo de deterioro de ECOG PS (≥1 punto) y las medianas de los tiempos al deterioro (≥5%) de los puntajes de dominio de QLQ-C30.

Efectos en hueso

No hay datos a largo plazo del efecto de everolimus en hueso. Los datos comparativos obtenidos de BOLERO-2 mostraron una mejoría marcada en los marcadores séricos de progreso de hueso durante las primeras 12 semanas de tratamiento, sugiriendo un efecto favorable en la mejoría del estado del hueso.

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático

El estudio RADIANT-3 (CRAD001C2324) –un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y multicéntrico, de comparación entre Afinitor más un tratamiento complementario óptimo (TCO) y el placebo más el mismo TCO en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (TNEp)– demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de Afinitor en comparación con el placebo debido a una prolongación 2.4 veces mayor de la supervivencia mediana exenta de progresión (SEP) (11.04 meses frente a 4.6 meses), que produjo una reducción del riesgo igual al 65% en la SEP (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0.35; IC del 95%: 0.27–0.45; $p<0.0001$) (véase la Tabla 5 de la Figura 1).

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

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

Los criterios de valoración secundarios fueron la seguridad, la tasa de respuesta objetiva (TRO), ya sean respuestas completas (RC) o bien parciales (RP), la duración de la respuesta y la supervivencia general (SG). En total, 410 pacientes fueron repartidos aleatoriamente en dos grupos (1:1) para recibir Afinitor en dosis de 10 mg/día (n=207) o el placebo (n=203). Los datos demográficos estaban bien equilibrados (la edad mediana era de 58 años, el 55% eran varones y el 78.5%, de raza blanca).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

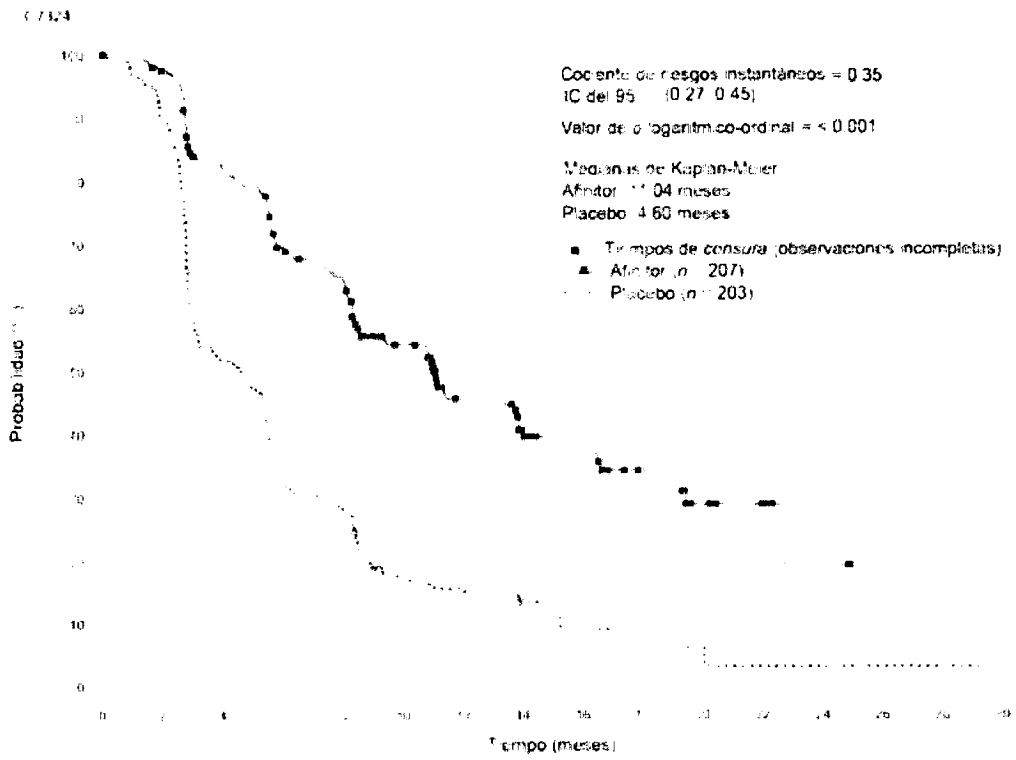
AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 7 RADIANT-3–Resultados de supervivencia exenta de progresión

Análisis	**N**	**Afinitor** *n*=207	**Placebo** *n*=203	**Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)**	**Valor de** *p*
	410	**Supervivencia mediana exenta de progresión (meses) (IC del 95%)**			
Examen radiológico efectuado por el investigador		11.04 (8.41–13.86)	4.60 (3.06–5.39)	0.35 (0.27–0.45)	<0.0001
Examen radiológico independiente*		11.40 (10.84–14.75)	5.39 (4.34–5.55)	0.34 (0.26–0.44)	<0.0001

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

Figura 6 RADIANT-3–Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia exenta de progresión



Las tasas de supervivencia exenta de progresión a los dieciocho meses fueron del 34.2% en el grupo de Afinitor y del 8.9% en el del placebo.

Los resultados generales de supervivencia son aún preliminares y no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general (HR=0.99 [IC del 95%: 0.68–1.43]). Es posible que el cambio por Afinitor sin enmascaramiento del 72.9% (148/203) de los pacientes del grupo del placebo, tras comprobarse la progresión de la enfermedad, dificultara la detección de cualquier diferencia relacionada con el tratamiento en la supervivencia general

El estudio RADIANT-2 (CRAD001C2325) –un estudio 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 neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides) principalmente de origen gastrointestinal **o pulmonar**– arrojó indicios de un beneficio clínico de Afinitor en comparación con el placebo al prolongar en 5.1 meses la supervivencia mediana exenta de progresión (SEP) (16.43 meses frente a 11.33 meses; HR: 0.77; IC del 95%: 0.59–1.00; p=0.26), que provocó una reducción del riesgo del 23% en la SEP (véase la Tabla 6 y la Figura 2). Pese a que en el análisis principal no se alcanzó la significación estadística (el límite para considerar que había significación estadística fue una p=0.0246), los análisis adicionales en los que se hicieron ajustes debido a la existencia de *censura informativa* (censura dependiente del acontecimiento de interés) y desequilibrios en ambos grupos terapéuticos revelaron un efecto terapéutico favorable al everolimus.

En el estudio RADIANT-2 participaron pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides), principalmente de origen gastrointestinal **o pulmonar**, que habían sufrido progresión tumoral en los 12 meses precedentes y tenían antecedentes de síntomas secretores. El 80.1% de los pacientes del grupo de Afinitor y el 77.9% de los pacientes del grupo del placebo recibieron tratamiento con el análogo de la somatostatina antes de su ingreso al estudio.

El criterio principal de valoración es la SEP evaluada a través de los RECIST. Cuando se tenían indicios de progresión por estudios radiológicos, el investigador podía revelar a los pacientes el tratamiento recibido, entonces los del grupo del placebo tenían la posibilidad de recibir Afinitor sin enmascaramiento.

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

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

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 8 RADIANT-2–Resultados de supervivencia exenta de progresión

Análisis	N	Afinitor *n*=216	Placebo *n*=213	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de *p*
	429	Supervivencia mediana exenta de progresión (meses) (IC del 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 (o arbitraje) debido a evaluaciones discrepantes entre el examen radiológico efectuado por el investigador y el examen radiológico central.

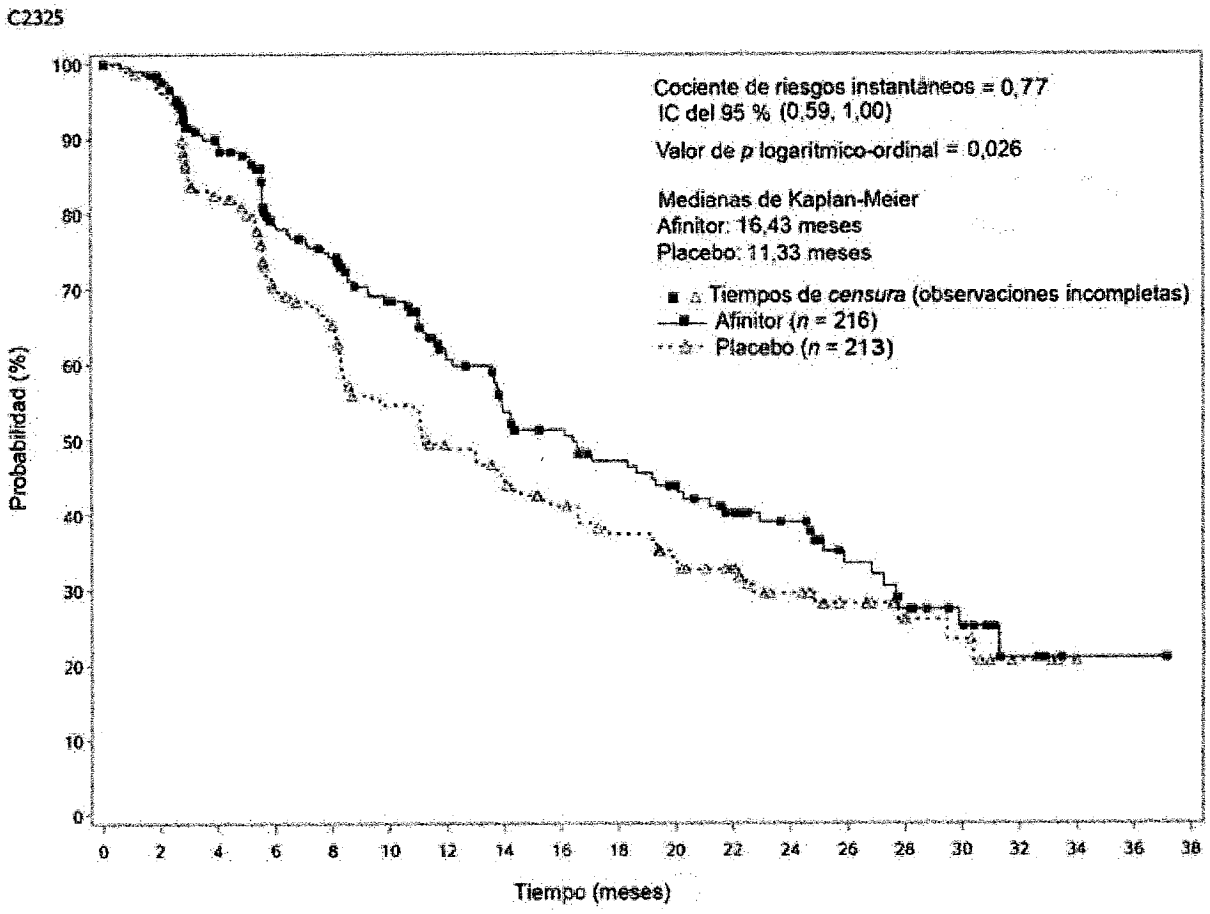
Los análisis adicionales en los que se hicieron ajustes debido a la existencia de *censura informativa* y desequilibrios en ambos grupos terapéuticos revelaron un efecto terapéutico favorable al everolimus. Los resultados de un análisis multivariable adicional en el que se corrigieron los desequilibrios existentes entre los grupos terapéuticos evidenciaron un HR de 0.73 (IC del 95%:0.56–0.97). Se utilizó un modelo de Cox con Ponderaciones de la Probabilidad Inversa de Censura (IPCW, *Inverse Probability of Censoring Weights*) para abordar y corregir la *censura informativa* y los desequilibrios presentes en las características iniciales entre ambos grupos de tratamiento. A partir del análisis con IPCW se ha estimado un HR igual a 0.60 (IC del 95%: 0.44–0.84), con un valor unilateral de p=0.0014, que es favorable al everolimus.

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Figura 7 RADIANT-2–Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia exenta de progresión



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Las tasas de SEP a los dieciocho meses fueron del 47.2% con el tratamiento de everolimus más octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR®) y del 37.4% con el placebo más octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR®).

Los resultados generales de supervivencia son aún preliminares y no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general (HR correspondiente al análisis ajustado 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 de células renales en estadio avanzado

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

El criterio principal de valoración fue la supervivencia exenta de progresión, documentada según los criterios RECIST y evaluada mediante un examen centralizado, independiente y enmascarado. Los criterios secundarios de valoración fueron la seguridad del fármaco, la tasa objetiva de respuesta tumoral, la supervivencia general, los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida. Cuando se tenían indicios de progresión por estudios radiológicos, el investigador podía revelar a los pacientes el tratamiento recibido, entonces los del grupo del placebo tenían la posibilidad de recibir Afinitor (10 mg/día) sin enmascaramiento. El Comité Independiente de Vigilancia de Datos (CIVD) recomendó la finalización de este estudio en el momento de realizar el segundo análisis intermedio por haberse satisfecho el criterio principal de valoración.

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

Los resultados de un análisis intermedio planificado indicaron que Afinitor era superior al placebo en lo referente al criterio principal de valoración de supervivencia exenta de progresión,

ya que lograba una reducción estadísticamente significativa del 67% en el riesgo de progresión o muerte (véanse la Tabla 7 y la Figura 3).

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 9 RECORD-1–Resultados de supervivencia exenta de progresión

Población	N	Afinitor *n*=277	Placebo *n*=139	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de *p*
		Supervivencia mediana exenta de progresión (meses) (IC del 95%)			
Análisis principal					
Todos los pacientes (examen central. independiente y enmascarado)	416	4.9 (4.0–5.5)	1.9 (1.8–1.9)	0.33 (0.25–0.43)	<0.001[a]
Análisis complementarios o de sensibilidad					
Todos los pacientes (examen local realizado por el investigador)	416	5.5 (4.6–5.8)	1.9 (1.8–2.2)	0.32 (0.25–0.41)	<0.001[a]
Puntuación pronóstica del MSKCC					
Riesgo reducido	120	5.8 (4.0–7.4)	1.9 (1.9–2.8)	0.31 (0.19–0.50)	<0.001[b]
Riesgo moderado	235	4.5 (3.8–5.5)	1.8 (1.8–1.9)	0.32 (0.22–0.44)	<0.001[b]
Riesgo elevado	61	3.6 (1.9–4.6)	1.8 (1.8–3.6)	0.44 (0.22–0.85)	0.007[b]
Tratamiento previo con VEGFR-TKI					
Sunitinib	184	3.9 (3.6–5.6)	1.8 (1.8–1.9)	0.34 (0.23–0.51)	<0.001[b]
Sorafenib	124	5.9 (4.9–11.4)	2.8 (1.9–3.6)	0.25 (0.16–0.42)	<0.001[b]
Sunitinib y sorafenib	108	4.0 (3.6–5.4)	1.8 (1.8–2.0)	0.32 (0.19–0.54)	<0.001[b]

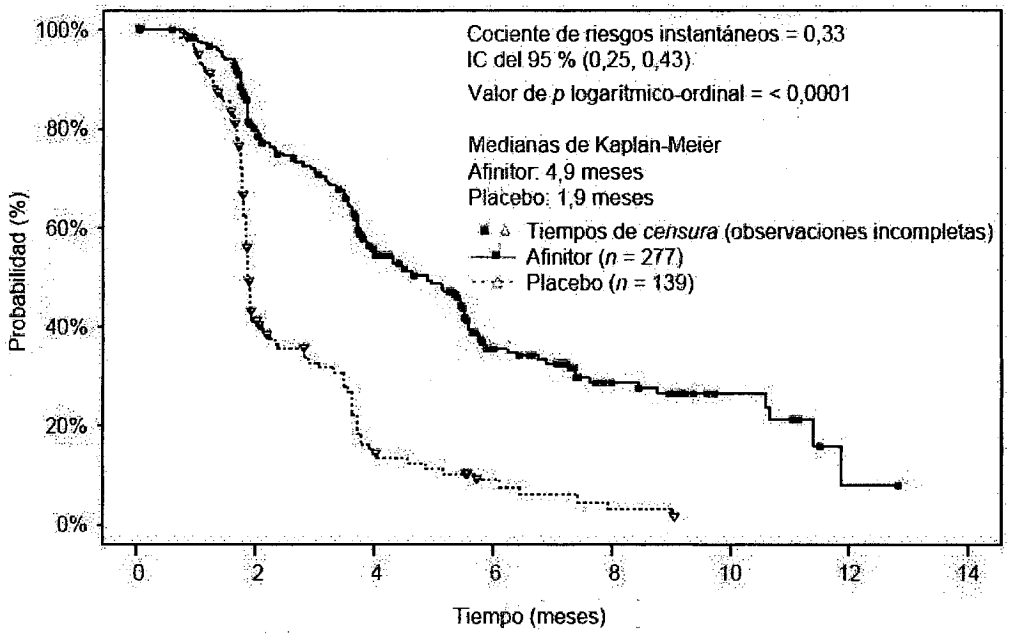
[a] Prueba del orden logarítmico. estratificada según la puntuación pronóstica.
[b] Prueba del orden logarítmico unilateral. no estratificada.

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

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



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

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

No se apreció una diferencia estadísticamente significativa relacionada con el tratamiento en la supervivencia general, pero hubo una tendencia favorable a Afinitor (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0.82; IC del 95%: 0.57–1.17; p=0.137). El cambio por Afinitor sin enmascaramiento en el grupo del placebo, tras comprobarse la progresión de la enfermedad, dificultó la detección de cualquier diferencia relacionada con el tratamiento en la supervivencia general.

La valoración de los síntomas relacionados con la enfermedad reveló una fuerte tendencia hacia una mejor calidad de vida en el grupo de Afinitor (HR: 0.75; IC del 95%: 0.53–1.06; p=0.053).

ASCG

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

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

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

Afinitor se asoció a una reducción clínicamente importante y estadísticamente significativa del volumen del ASCG primario a los 6 meses respecto al volumen inicial (p< 0.001). La disminución del volumen del tumor fue más rápida durante los tres primeros meses de tratamiento, y la respuesta se mantuvo en las evaluaciones ulteriores (véase la Tabla 8). Ningún paciente presentó lesiones nuevas, empeoramiento de la hidrocefalia ni aumento de la presión intracraneal, y en ninguno hubo que recurrir a la resección quirúrgica ni a otros tratamientos del ASCG.

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

Tabla 10 Respuesta del ASCG primario al tratamiento con Afinitor

Volumen del ASCG (cm^3)	Examen centralizado independiente					
	Inicial	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
	N = 28	*N* = 26	*N* = 27	*N* = 26	*N* = 18	*N* = 8
Media	2.45	1.47	1.33	1.26	1.45	1.05
Mediana	1.74	0.84	0.93	0.84	0.90	0.57
Intervalo	0.49–14.23	0.25–8.32	0.31–7.98	0.29–8.18	0.33–5.20	0.33–3.66
Reducción desde el inicio						
Media		1.08	1.19	1.07	1.46	1.01
Mediana		0.63	0.83	0.85	0.74	0.46
Intervalo		-0.12–5.91	0.06–6.25	0.02–6.05	-0.24–9.03	0.12–3.79
Reducción porcentual desde el inicio. *n* (%)						
≥ 50%		10 (38)	9 (33)	9 (35)	8 (44)	3 (38)
≥ 30%		17 (65)	21 (78)	20 (77)	12 (67)	6 (75)
> 0%		25 (96)	27 (100)	26 (100)	16 (89)	8 (100)
Sin cambios		0	0	0	1 (6)	0
Crecimiento del tumor respecto al inicio		1 (4)	0	0	1 (6)	0

El análisis principal se fundaba en:

- La variación del volumen del ASCG primario según la evaluación del investigador local ($p < 0.001$): en el 75% de los pacientes se redujo al menos un 30% y en el 39% se redujo al menos un 50%.
- La variación del volumen total del ASCG según la revisión centralizada independiente ($p < 0.001$) o la evaluación del investigador local ($p < 0.001$).

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

El everolimus se asoció a una reducción clínicamente significativa de la frecuencia general de convulsiones a los 6 meses respecto al inicio (mediana -1.0; p=0.022).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Se evaluó la toxicidad preclínica de everolimus en ratones, ratas, cerdos de raza *Minipig*, monos y conejos. Los órganos más afectados fueron los del aparato reproductor femenino y masculino en varias especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de espermatozoides

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

en los epidídimos y atrofia uterina); los pulmones en ratones y ratas (aumento de macrófagos alveolares), y los ojos sólo en ratas (opacidades en la línea de sutura anterior del cristalino). Se observaron alteraciones renales de menor importancia en ratas (empeoramiento del depósito de lipofuscina en el epitelio tubular asociado a la edad, mayor frecuencia de hidronefrosis) y ratones (agravamiento de las lesiones de fondo). No hubo signos de nefrotoxicidad en los monos ni en los cerdos *Minipig*.

Al parecer, el everolimus agrava espontáneamente las enfermedades de fondo (miocarditis crónica en las ratas, infección del plasma y el corazón por el virus de 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, las dosis de 0.5 mg/kg o mayores alteraron la morfología testicular, y con 5 mg/kg, que se ubica dentro del intervalo de exposición terapéutica (52 ng.hr/mL y 414 ng.hr/mL respectivamente, comparado con 560 ng.hr/mL exposición humana en 10 mg/día) y que menoscabó la fecundidad masculina, se apreció una disminución de la motilidad de los espermatozoides, del número de cabezas de espermatozoides y de la concentración plasmática de testosterona. Hubo signos de reversibilidad. El everolimus no alteró la fecundidad de las hembras, pero atravesó la placenta y fue tóxico para el producto de la concepción. En la rata causó embriotoxicidad y fetotoxicidad con una exposición sistémica inferior al nivel terapéutico. Ello se reflejó en la mortalidad y el menor peso fetal. Con dosis de 0.3 y 0.9 mg/kg se apreció una mayor incidencia de malformaciones y anomalías óseas (por ejemplo, hendidura esternal). En los conejos, el aumento de resorciones tardías fue una señal de embriotoxicidad.

En estudios de toxicidad en ratas jóvenes con dosis de apenas 0.15 mg/kg/día, las manifestaciones de toxicidad sistémica comprendieron la reducción del aumento ponderal y del consumo de alimentos, y el retraso en el logro de algunos hitos del desarrollo con todas las dosis; se observó una recuperación total o parcial tras suspender la administración. Con la posible excepción del efecto observado específicamente en el cristalino de las ratas (al que resultaron más sensibles los animales jóvenes), parece que no existe una diferencia significativa entre la sensibilidad de los animales jóvenes a los efectos adversos del everolimus y la de los animales adultos con dosis diarias de entre 0.5 y 5 mg/kg. No se observaron signos de toxicidad en monos jóvenes con dosis de hasta 0.5 mg/kg/día durante 4 semanas.

Los estudios de genotoxicidad con criterios de genotoxicidad específicos no revelaron indicios de actividad clastógena ni mutágena. La administración de everolimus durante dos años a ratones y ratas tampoco reveló indicios de potencial cancerígeno, incluso cuando se utilizaron las dosis más

Ref.: MT317417/11 Reg. I.S.P. N° F-17669/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AFINITOR COMPRIMIDOS 5 mg

elevadas, que eran, respectivamente, 3.9 y 0.2 veces mayores que la exposición clínica estimada para una dosis de 10 mg diarios.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase el envase exterior.

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

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

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna en especial.

Fabricante:

Véase el envase exterior.

Prospecto internacional

Información publicada en: Octubre de 2011.

~~® = marca registrada~~

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL