

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	AFINITOR® 10 mg (Everolimus)
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	10 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PA/AL/PVC con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza.
Fabricante, país:	1. NOVARTIS PHARMA STEIN AG. Stein, Suiza. 2. NOVARTIS PHARMA AG, Basel, Suiza.
Número de Registro Sanitario:	M-16-195-L01
Fecha de Inscripción:	25 de octubre de 2016
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Everolimus	5,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Afinitor en comprimidos está indicado para el tratamiento de:

Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales, en combinación con un inhibidor de la aromatasa y después de una hormonoterapia.

Pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE) avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático.

Pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) asociado a un angiomiolipoma (AML) renal que no requiera cirugía inmediata.

Afinitor en comprimidos dispersables está indicado para el tratamiento complementario de:

Pacientes mayores de 2 años con CET asociado a epilepsia refractaria.

Afinitor en comprimidos y Afinitor en comprimidos dispersables están indicados para el tratamiento de:

Pacientes con CET asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) que no requiera cirugía inmediata.

Contraindicaciones:

Afinitor está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Precauciones:

Neumonitis no infecciosa

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

Se debe considerar un posible diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, en quienes se hayan descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no farmacológicas por medio de estudios apropiados. En el diagnóstico diferencial de la neumonitis no infecciosa, deben descartarse las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (véase el subapartado «Infecciones»).

Se debe pedir al paciente que comunique sin demora cualquier nuevo síntoma respiratorio o empeoramiento de los ya existentes.

Los pacientes que muestren signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa, pero permanezcan asintomáticos o con síntomas leves, pueden continuar su tratamiento con Afinitor sin modificar la dosis (véase la Tabla 1 del apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Si los síntomas son moderados (grado 2), debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren. Puede resultar necesario el uso de corticosteroides. La administración de Afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente.

En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 3, se interrumpirá el tratamiento con Afinitor hasta que la neumonitis pase a ser de grado 1 o menor. La administración de Afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente, según las circunstancias clínicas del paciente. Si vuelve a aparecer una neumonitis no infecciosa de grado 3, se estudiará la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor. En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 4 se debe suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor. Puede estar indicado administrar corticoesteroides hasta que los síntomas clínicos desaparezcan.

Si el paciente requiere corticoesteroides para el tratamiento de una neumonitis no infecciosa, debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *P. jirovecii*.

También se ha descrito la aparición de neumonitis con dosis reducidas (véase la Tabla 1 del apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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 microorganismos patógenos oportunistas (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se han descrito infecciones locales y sistémicas —entre las que figuran neumonías y otras bacteriosis, micosis invasoras como aspergilosis, candidiasis o neumonía por *P. jirovecii* y virosis como la reactivación del virus de la hepatitis B— en pacientes tratados con Afinitor. Algunas de esas infecciones fueron severas (p. ej., provocaron una sepsis [incluido el shock séptico] o una insuficiencia respiratoria o hepática) y, ocasionalmente, mortales en pacientes adultos y pediátricos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infecciones con 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 se diagnostica una micosis sistémica invasora, suspenda la administración de Afinitor e inicie un tratamiento antimicótico apropiado.

Se han descrito casos de neumonía por *P. jirovecii*, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con everolimus. La neumonía por *P. jirovecii* puede estar asociada a la administración concomitante de corticoesteroides u otros inmunodepresores. Debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *P. jirovecii* si el paciente debe recibir simultáneamente corticoesteroides u otros inmunodepresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Con el uso de everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad con síntomas tales como anafilaxia, disnea, sofocos o rubores, dolor torácico o angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin dificultad para respirar), entre otros (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Angioedema en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

El tratamiento simultáneo con IECA puede incrementar el riesgo de angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin dificultad para respirar).

Estomatitis

La estomatitis (término que comprende las úlceras orales y la mucositis oral) es la reacción adversa notificada con más frecuencia en los pacientes tratados con Afinitor (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Suele aparecer en las primeras 8 semanas de tratamiento. En caso de estomatitis se recomiendan los tratamientos tópicos, evitando no obstante los productos que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo, ya que pueden agravar el problema (véase la Tabla 1 en el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). No se deben utilizar antimicóticos salvo que se haya diagnosticado una micosis (véase el apartado INTERACCIONES).

En un estudio de un solo grupo realizado con 92 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama se administró en forma de colutorio una solución oral de corticoesteroides sin alcohol etílico durante las primeras 8 semanas de tratamiento con Afinitor y exemestano, y se observó una reducción clínicamente significativa de la incidencia y la severidad de las estomatitis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Casos de insuficiencia renal

Se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con Afinitor. Se debe vigilar la función renal de los pacientes, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan deteriorarla (véase el subapartado «Vigilancia y pruebas de laboratorio» y el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Vigilancia y pruebas de laboratorio

Función renal

Se han notificado aumentos, generalmente leves, de la creatinina sérica, así como proteinuria en pacientes tratados con Afinitor (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda vigilar la función renal, lo que incluye la determinación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), la proteinuria o la creatinina sérica, antes de iniciar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Glucemia

Se ha observado hiperglucemia en pacientes en tratamiento con Afinitor (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se aconseja vigilar la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento. Se recomienda una vigilancia más frecuente en los pacientes que, además de Afinitor, reciban otros fármacos que puedan causar hiperglucemia. Se debe lograr un control óptimo de la glucemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor.

Lípidos en sangre

Se han observado casos de dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertriglicidemia, entre otros) en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se recomienda vigilar la colesterolemia y la triglicidemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor, y periódicamente durante dicho tratamiento, así como instaurar el tratamiento médico pertinente en caso necesario.

Parámetros hemáticos

Se ha observado disminución de las cifras de hemoglobina, linfocitos, plaquetas y neutrófilos en pacientes en tratamiento con Afinitor (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se aconseja solicitar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Interacciones

Se debe evitar la administración de Afinitor con inhibidores potentes de la CYP3A4 o de la gpP (véase el apartado INTERACCIONES).

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

Se debe evitar la administración de Afinitor con inductores potentes de la CYP3A4 o de la gpP (véase el apartado INTERACCIONES). Si debe administrarse Afinitor junto con un inductor potente de la CYP3A4 o de la gpP, deberá vigilarse estrechamente la respuesta clínica del paciente. Se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Afinitor si este se administra con inductores potentes de la CYP3A4 o de la gpP por no ser posible recurrir a un tratamiento alternativo (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

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

Disfunción hepática

Se ha observado una mayor exposición al everolimus en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (clase C de Child-Pugh) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes de ≥ 18 años que presenten disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh), salvo que el posible beneficio justifique el riesgo (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a ASCG o a epilepsia refractaria que presenten disfunción hepática (clases A, B o C de Child-Pugh) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Vacunas

Durante el tratamiento con Afinitor se ha de evitar la administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos, así como el contacto estrecho con personas que hayan recibido tales vacunas (véase el apartado INTERACCIONES). En el caso de los pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG o epilepsia y que no requieran tratamiento inmediato, antes de comenzar el tratamiento se administrarán todas las vacunas de virus vivos recomendadas por el calendario de vacunación infantil de conformidad con las directrices nacionales en materia de vacunación.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

La cicatrización deficiente de heridas es un efecto general de los derivados de la rapamicina, entre ellos el everolimus, por lo que se impone la cautela al utilizar Afinitor en el período prequirúrgico.

Complicaciones de la radioterapia

Se han notificado reacciones severas a la radiación (como esofagitis, neumonitis y lesión cutánea por radiación) cuando se administró everolimus durante la radioterapia o justo después de la misma. Por lo tanto, se debe tener cuidado en los pacientes que reciban everolimus en estrecha relación temporal con la radioterapia.

Además, se ha notificado síndrome de hipersensibilización por irradiación (*radiation recall syndrome*) en pacientes tratados con everolimus que anteriormente se habían sometido a radioterapia.

Advertencias especiales y precauciones de uso: Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Oncología: resumen del perfil toxicológico

La información sobre reacciones adversas (RA), presuntamente relacionadas con el tratamiento según el investigador, se basa en los datos de seguridad agrupados de los pacientes que recibieron Afinitor (N = 2672) en los estudios clínicos de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo o con tratamiento activo y los estudios de fase II relativos a las indicaciones oncológicas autorizadas.

Las RA más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/10$ y presuntamente relacionadas con el tratamiento según el investigador), considerando los datos de seguridad agrupados, fueron (en orden decreciente de frecuencia): estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náuseas, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edema periférico, hiperglucemia, astenia, prurito, pérdida de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/100$ y $< 1/10$ y presuntamente relacionadas con el tratamiento según el investigador) fueron las siguientes: estomatitis, anemia, hiperglucemia, fatiga, infecciones, neumonitis, diarrea, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, linfopenia, proteinuria, hemorragia, hipofosfatemia, erupción, hipertensión arterial, aumento de la aspartato-transaminasa (AST), aumento de la alaninatransaminasa (ALT), neumonía y diabetes.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos oncológicos

En la Tabla 3 se presentan las categorías de frecuencia de las reacciones adversas registradas en el análisis de los datos conjuntos de seguridad.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Reacciones adversas observadas en los estudios oncológicos	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infecciones ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
Raras	Aplasia eritrocitaria pura

Trastornos del sistema inmunitario
Infrecuentes Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy frecuentes Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia
Frecuentes Hipertriglicidemia, hipofosfatemia, diabetes, hiperlipidemia, hipopotasemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos
Frecuentes Insomnio
Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes Disgeusia, cefalea
Infrecuentes Ageusia
Trastornos cardíacos
Infrecuentes Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares
Frecuentes Hemorragia ^b , hipertensión arterial
Infrecuentes Trombosis venosa profunda

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy frecuentes Neumonitis ^c , epistaxis, tos
Frecuentes Disnea
Raras Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes Estomatitis ^d , diarrea, náuseas
Frecuentes Vómitos, sequedad de boca, dolor abdominal, dolor bucal, dispepsia, disfagia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes Erupción, prurito

Frecuentes Piel seca, trastorno ungueal, acné, eritema, síndrome de manos y pies ^e
Raras Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes Artralgias
Trastornos renales y urinarios
Frecuentes Proteinuria, insuficiencia renal
Infrecuentes Aumento de la diuresis diurna, insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuentes Menstruación irregular ^f
Infrecuentes Amenorrea ^f
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes Fatiga, astenia, edema periférico
Frecuentes Pirexia (fiebre), inflamación de mucosa
Infrecuentes Dolor torácico no cardíaco, cicatrización deficiente de heridas

Exploraciones complementarias
Muy frecuentes Pérdida de peso
Frecuentes Aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la alanina-transaminasa,
^a Comprende todas las reacciones categorizadas en la clase «Infecciones e infestaciones»: ^b frecuentes: neumonía e infecciones urinarias; infrecuentes: bronquitis, herpes zóster, sepsis, abscesos y casos aislados de infecciones oportunistas (p. ej. aspergilosis, candidiasis y hepatitis B); raras: miocarditis viral. ^b Comprende diversas reacciones hemorrágicas en diferentes sitios no enumeradas por separado. ^C Comprende reacciones frecuentes: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar; y raras: alveolitis, hemorragia pulmonar alveolar y toxicidad pulmonar. ^D Comprende reacciones muy frecuentes: estomatitis; frecuentes: estomatitis aftosa, úlceras bucales y linguales; e infrecuentes: glositis, glosodinia. ^e Notificado como síndrome de eritrodisestesia palmoplantar. ^f La frecuencia se basa en el número de mujeres con edades comprendidas entre 10 y 55 años en el conjunto de datos de seguridad.

Anomalías de laboratorio de importancia clínica

En la base de datos de seguridad agrupados de los estudios de fase III con doble enmascaramiento, las anomalías de laboratorio clínicamente importantes que aparecieron por vez primera o empeoraron y cuya incidencia fue $\geq 1/10$ (muy frecuentes) fueron las siguientes, enumeradas por orden decreciente de frecuencia:

Hematología: disminución de la hemoglobina, disminución de la cifra de linfocitos, disminución de la cifra de leucocitos, disminución de la cifra de plaquetas y disminución de la cifra de neutrófilos (o de todas ellas, en cuyo caso se registra como pancitopenia). Bioquímica clínica: aumento de la glucemia (en ayunas), aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la AST, disminución de los fosfatos, aumento de la ALT, aumento de la creatinina, disminución del potasio y de la albúmina.

La mayoría de las anomalías observadas (con incidencia $\geq 1/100$) fueron leves (grado 1) o moderadas (grado 2).

Las anomalías hemáticas y bioquímicas de grado 3 o 4 comprendieron:

Hematología: disminución de la cifra de linfocitos, disminución de la hemoglobina (muy frecuentes); disminución de la cifra de neutrófilos, disminución de la cifra de plaquetas, disminución de la cifra de leucocitos (todas frecuentes).

Bioquímica clínica: aumento de la glucemia en ayunas (muy frecuente); disminución de los fosfatos, disminución del potasio, aumento de la AST, aumento de la ALT, aumento de la creatinina, aumento del colesterol (total), aumento de los triglicéridos, descenso de la albúmina (todas frecuentes).

Complejo de esclerosis tuberosa (CET): resumen del perfil toxicológico

La información sobre las reacciones adversas se basa en los datos agrupados de los pacientes con CET que recibieron Afinitor (N = 612; de ellos, 409 pacientes menores de 18 años) en tres ensayos de fase III aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, que constaron de un período de tratamiento enmascarado y de un período sin enmascaramiento, y en un estudio de fase II no aleatorizado, sin enmascaramiento y con un solo grupo, los cuales sirvieron para fundamentar las indicaciones enumeradas (véanse la Tabla 4 y el apartado INDICACIONES).

Nombre de estudio	CRAD001C2485 ^a CET asociado a	EXIST-1 (M2301) CET asociado a			
	EXIST-2 (M2302) EXIST-3				
		CET asociado a CET (M2304)			
Indicación renal	ASCG	ASCG	angiomiolipoma	asociado a epilepsia	a
Total de pacientes que recibieron		28	111 ^b		112 ^b 361 ^c
everolimus					
Duración mediana de la exposición, en meses (intervalo)	67,8 (4,7; 83,2)	47,1 (1,9; 58,3)	46,9 (0,5; 63,9)	20,8 (0,5; 37,9)	(0,5;
Exposición (expresada en años-paciente)	146	391	391	603	

^a Ensayo sin enmascaramiento y con un solo grupo, si n grupo comparativo o de control.

^b Número total de pacientes que recibieron everolimus durante las fases de extensión con doble enmascaramiento y sin enmascaramiento, incluidos los pacientes del grupo del placebo que pasaron a recibir tratamiento con everolimus.

^c Cantidad total de pacientes tratados con everolimus en las fases principal y de extensión, incluidos los pacientes del grupo del placebo que pasaron a recibir tratamiento con everolimus.

Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia $\geq 1/10$) considerando la base de datos conjuntos de seguridad fueron (en orden decreciente de frecuencia): estomatitis, rinofaringitis, pirexia (fiebre), diarrea, infecciones de las vías respiratorias superiores, vómitos, tos, cefalea, erupción, amenorrea, acné, menstruación irregular, neumonía, sinusitis, infección urinaria, faringitis, disminución del apetito, fatiga e hipercolesterolemia.

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con CET

En la Tabla 5 se muestra la incidencia de reacciones adversas según la base de datos agrupados de los estudios clínicos en pacientes con CET que recibieron everolimus (que comprende tanto los estudios con doble enmascaramiento como el estudio no enmascarado y los períodos de extensión), en los cuales la mediana de la duración de la exposición fue de 27,4 meses (con, aproximadamente, 47 meses en los estudios sobre CET asociado a ASCG y CET asociado a angiomiolipoma renal y con, aproximadamente, 21 meses en el estudio sobre CET asociado a epilepsia). Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (imposible de estimar a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente.

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con CET

Infecciones e infestaciones	
Rinofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, sinusitis, infección de las vías urinarias, faringitis	
Frecuentes	Otitis media, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis vírica, gingivitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertriglicidemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio, agresividad, irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Infrecuentes	Disgeusia
Trastornos vasculares	
Muy Frecuentes	Hipertensión arterial
Frecuentes:	Linfedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Epistaxis, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^a , diarrea, vómitos
Frecuentes	Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, flatulencia, dolor bucal, gastritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción ^b , acné
Frecuentes	Piel seca, dermatitis
acneiforme	Infrecuentes Angioedema
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy frecuentes	Amenorrea ^c , menstruación irregular ^c
Frecuentes	Menorragia, quiste ovárico, hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre), fatiga
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la lutropina (hormona luteinizante) en sangre
Infrecuentes	Aumento de la folitropina (hormona foliculoestimulante) en sangre
^a Comprende reacciones muy frecuentes: estomatitis, úlceras bucales, aftas; frecuentes: úlceras labiales y úlceras linguales; infrecuentes: dolor gingival, glositis. ^B Comprende reacciones muy frecuentes: erupción; frecuentes: erupción eritematosa; infrecuentes: erupción generalizada, eritema, erupción maculopapular, erupción macular. ^c La frecuencia se basa en el número de mujeres con edades comprendidas entre 10 y 55 años en el conjunto de datos de seguridad.	

Anomalías de laboratorio de importancia clínica

En la base de datos de seguridad agrupados de los estudios en pacientes con CET, las anomalías de laboratorio clínicamente importantes que aparecieron por vez primera o empeoraron y cuya incidencia fue $\geq 1/10$ (muy frecuentes) fueron las siguientes, enumeradas por orden decreciente de frecuencia:

Hematología: aumento del tiempo de tromboplastina parcial, disminución de la cifra de neutrófilos, disminución de la hemoglobina, disminución de la cifra de leucocitos, disminución de la cifra de plaquetas y disminución de la cifra de linfocitos.

Bioquímica clínica: aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la AST, aumento de la ALT, disminución de los fosfatos, aumento de la fosfatasa alcalina y aumento de la glucemia (en ayunas).

La mayoría de las anomalías de laboratorio fueron leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Las anomalías hemáticas y bioquímicas de grado 3 o 4 comprendieron:

Hematología: disminución de la cifra de neutrófilos, aumento del tiempo de tromboplastina parcial, disminución de la cifra de hemoglobina (frecuentes); disminución de la cifra de linfocitos, de plaquetas y de leucocitos (infrecuentes).

Bioquímica clínica: disminución de los fosfatos, aumento de los triglicéridos, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la AST y aumento de la ALT (frecuentes); aumento del colesterol y aumento de la glucemia en ayunas (infrecuentes).

Descripción de algunas de las reacciones adversas

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos graves de reactivación de la hepatitis B, algunos de ellos mortales. Cabe prever que se produzca una reactivación de las infecciones durante los períodos de inmunodepresión (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos de insuficiencia renal (algunos con desenlace mortal) y proteinuria. Se recomienda vigilar la función renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos de amenorrea (incluida la amenorrea secundaria).

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos de neumonía por *P. jirovecii*, algunos de los cuales han resultado mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento se han descrito casos de angioedema, con o sin administración simultánea de un IECA (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En un estudio de fase IV, de un solo grupo, realizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales y negatividad del HER2 (N = 92), con el ánimo de reducir la incidencia y la severidad de la estomatitis se administró a las pacientes por vía tópica una solución oral de 0,5 mg/5 ml de dexametasona sin alcohol etílico (10 ml aplicados en forma de enjuague bucal durante 2 minutos, sin tragar el producto, cuatro veces al día durante 8 semanas) desde el comienzo del tratamiento con Afinitor (10 mg/día) y exemestano (25 mg/día). No debían ingerirse alimentos ni bebidas durante al menos la hora siguiente a haber escupido la solución oral de dexametasona después del enjuague. Al cabo de 8 semanas, la incidencia de estomatitis de grado ≥ 2 fue del 2,4% (n = 2/85 pacientes evaluables), que es menor que la incidencia histórica (27,4%; n = 132/482) procedentes del estudio de fase III realizado en esta población clínica (BOLERO-2). La incidencia de estomatitis de grado 1 fue del 18,8% (n = 16/85) y no hubo casos de estomatitis de grado 3 o 4. El perfil toxicológico observado en este estudio coincidió en general con el ya determinado para el everolimus en los pacientes oncológicos y con CET, a

excepción de la candidiasis oral, que se notificó en el 2,2% (n = 2/92) de las pacientes de este estudio y en el 0,2% (n = 1/482) de las pacientes del BOLERO-2.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

El uso pediátrico de Afinitor en comprimidos y Afinitor en comprimidos dispersables está recomendado para pacientes con CET asociado a ASCG que no requieran tratamiento quirúrgico inmediato. El uso pediátrico de Afinitor en comprimidos dispersables está recomendado para pacientes mayores de 2 años con CET asociado a epilepsia refractaria. No se han confirmado la seguridad ni la eficacia de Afinitor en comprimidos ni Afinitor en comprimidos dispersables en pacientes pediátricos con angiomiolipoma renal y CET ni en pacientes pediátricos con cáncer.

La seguridad de Afinitor en pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG se demostró en dos estudios clínicos, y su seguridad en pacientes pediátricos con CET y epilepsia refractaria, en un estudio.

El tipo, la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas fueron en general semejantes en todos los grupos de edad evaluados. La excepción fueron las infecciones, que se notificaron con más frecuencia y severidad en los pacientes menores de 6 años. Se presentaron infecciones de grado 3 o 4 en 46 de 137 pacientes (34%) de <6 años, en 49 de 272 pacientes (18%) de 6 a <18 años y en 24 de 203 pacientes (12%) de ≥18 años. Entre los 409 pacientes de <18 años tratados con everolimus se notificaron 2 casos mortales debidos a infecciones.

Los resultados de los estudios clínicos no mostraron ningún efecto de Afinitor sobre el crecimiento ni el desarrollo puberal.

En los pacientes de menor edad con CET y ASCG y en los pacientes con CET y epilepsia refractaria se observó una tendencia a una menor $C_{mín}$ normalizada respecto a la dosis (expresada en mg/m^2). La mediana de la $C_{mín}$ normalizada respecto a la dosis expresada en mg/m^2 fue menor en los grupos de menor edad, lo que indica que la depuración del everolimus (normalizada respecto a la superficie corporal) era mayor en los pacientes más jóvenes (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En la base de datos de seguridad agrupados correspondiente a los estudios oncológicos, el 37% de los pacientes tratados con Afinitor tenían más de 65 años.

El porcentaje de pacientes oncológicos que presentaron una RA que obligó a suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor fue mayor entre los pacientes mayores de 65 años (20% frente al 13%). Las RA más frecuentes (≥1/100) que obligaron a suspender definitivamente el tratamiento fueron la neumonitis (incluida la enfermedad pulmonar intersticial), la estomatitis, la fatiga y la disnea.

Posología y modo de administración:

Afinitor se presenta en dos formas farmacéuticas: comprimidos y comprimidos dispersables. Afinitor en comprimidos puede utilizarse en todas las indicaciones oncológicas y en las indicaciones de CET asociado a ASCG y CET asociado a AML renal. Afinitor en comprimidos no se ha estudiado en pacientes con CET asociado a epilepsia refractaria, por lo que no se recomienda su uso en dichos pacientes.

Afinitor en comprimidos dispersables puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con CET asociado a ASCG y CET asociado a epilepsia refractaria, debiéndose efectuar determinaciones periódicas de las concentraciones sanguíneas de everolimus (véanse el subapartado «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus» y el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA)

Posología

El tratamiento con Afinitor debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos o en el tratamiento de pacientes con CET.

El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios clínicos o mientras no ocurran reacciones adversas inaceptables.

Población destinataria general

Posología en pacientes con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado o CET asociado a angiomiolipoma renal:

La dosis recomendada de Afinitor en comprimidos es de 10 mg una vez al día (véase el apartado MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Posología en CET asociado a ASCG y CET asociado a epilepsia refractaria:

La posología se individualiza en función de la superficie corporal (SC, en m²) utilizando la fórmula de Dubois, en la que el peso (P) se expresa en kilogramos y la estatura (E), en centímetros:

$$SC = (P^{0,425} \times E^{0,725}) \times 0,007184$$

Dosis inicial y concentraciones mínimas deseables en pacientes con CET asociado a ASCG
La dosis diaria inicial de Afinitor recomendada para el tratamiento de pacientes con CET asociado a ASCG es de 4,5 mg/m², redondeada a la dosis farmacéutica más próxima Afinitor en comprimidos o Afinitor en comprimidos dispersables. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Afinitor en comprimidos para obtener la dosis deseada. Asimismo, se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Afinitor en comprimidos dispersables para obtener la dosis deseada. Sin embargo, no se deben combinar las dos formas farmacéuticas para obtener la dosis deseada.

La dosis debe ajustarse de modo que las concentraciones mínimas estén situadas entre 3 y 15 ng/ml.

Dosis inicial y concentraciones mínimas deseables en pacientes con CET asociado a epilepsia refractaria

La dosis diaria inicial de Afinitor en comprimidos dispersables recomendada para el tratamiento de pacientes con epilepsia se muestra en la Tabla 1 a continuación. La dosis inicial debe redondearse a la dosis farmacéutica más próxima de Afinitor en comprimidos dispersables. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Afinitor en comprimidos dispersables para obtener la dosis deseada. La dosis debe ajustarse de modo que las concentraciones mínimas estén situadas entre 5 y 15 ng/ml.

- Tabla 1 Dosis inicial de Afinitor en pacientes con CET asociado a epilepsia refractaria

Edad	Dosis inicial sin administración	Dosis inicial con administración
<6 años		6 mg/m ² 9 mg/m ²
≥6 años		5 mg/m ² 8 mg/m ²
simultánea de un inductor de la CYP3A4 o la gpP		simultánea de un inductor de la CYP3A4 o la gpP

Seguimiento de la dosis

En los pacientes con CET y ASCG o CET y epilepsia refractaria es necesario determinar las concentraciones de everolimus en sangre (véase el subapartado «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus»). Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación de la dosis.

Ajuste de la dosis

Para obtener una respuesta clínica óptima, la dosis debe ajustarse de forma individual para cada paciente incrementándola en pasos de 1 a 4 mg hasta alcanzar la concentración mínima deseable. Al planificar el ajuste de la dosis es necesario tener en cuenta la eficacia, la seguridad, la medicación simultánea y la concentración mínima que existe en ese momento. El ajuste personalizado de la dosis puede basarse en una simple fórmula proporcional:

Nueva dosis de everolimus = dosis actual $\times$ (concentración deseada / concentración actual) Por ejemplo, supongamos que la dosis actual de un paciente basada en su superficie corporal es de 4 mg, con una concentración en el estado de equilibrio de 4 ng/ml. Para lograr una concentración deseable que supere el umbral de $C_{\min}$ de 5 ng/ml (p. ej., 8 ng/ml),

la nueva dosis de everolimus sería de 8 mg (esto es, la dosis diaria actual debería incrementarse en 4 mg). Posteriormente debe determinarse la concentración mínima entre 1 y 2 semanas después de modificar la dosis.

Seguimiento de la dosis a largo plazo

En los pacientes con CET asociado a ASCG, se evaluará el volumen del ASCG unos 3 meses después de iniciar el tratamiento con Afinitor y se ajustará ulteriormente la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

En los pacientes con CET asociado a ASCG y CET asociado a epilepsia, una vez alcanzada una dosis estable deseada, se vigilarán las concentraciones mínimas cada 3 a 6 meses en los pacientes que presenten variaciones de la superficie corporal o cada 6 a 12 meses en

aquellos cuya superficie corporal permanezca estable durante el tratamiento.

Modificaciones posológicas

Reacciones adversas:

El tratamiento de las reacciones adversas (RA) severas o intolerables puede exigir la interrupción temporal (con o sin reducción de la dosis) o la suspensión definitiva del tratamiento con Afinitor. Si se precisa reducirla, la dosis diaria propuesta es aproximadamente un 50% menor que la que se venía administrando (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En el caso de reducciones de la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible en comprimidos, debe estudiarse la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

En la Tabla 2 se resumen las recomendaciones relativas a la reducción de la dosis y a la suspensión transitoria o definitiva de la administración de Afinitor ante la aparición de RA.

También se ofrecen en su caso recomendaciones de actuación generales. El médico ha de utilizar su criterio clínico para orientar el plan terapéutico de cada paciente, sobre la base de un análisis de los beneficios y los riesgos del paciente en particular.

Tabla 2 Ajuste posológico de Afinitor y recomendaciones en caso de reacciones adversas

Severidad	Reacción adversa	Ajuste posológico de Afinitor ^b	y recomendaciones terapéuticas
	Neumonitis infecciosa	no Grado 1 Asintomática, solo se hacen evaluaciones clínicas o diagnósticas; no precisa intervención Grado 2 Sintomática, precisa intervención farmacológica; dificulta las AIVD^c Grado 3 Síntomas severos; limitación de las ABVD^c; oxigenoterapia Grado 4 Insuficiencia respiratoria; con riesgo vital; precisa intervención urgente (p. ej., traqueotomía o intubación)	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar las medidas de vigilancia pertinentes. Contemplar la interrupción del tratamiento, descartar una infección y valorar el empleo de corticoesteroides hasta que los síntomas sean de grado ≤ 1. Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si el paciente no se recupera en 4 semanas, suspender definitivamente el tratamiento. Suspender el tratamiento hasta que los síntomas sean de grado ≤ 1. Descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides. Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento. Suspender el tratamiento, descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides.
	Estomatitis	Grado 1	No es preciso ajustar la dosis.

Grado 2	o
Asintomática	Tratar con un colutorio que no contenga alcohol
síntomas leves;	no etílico o enjuagues con solución salina (0,9%)
precisa	varias veces al día.

Reacción adversa

Severidad^a	Ajuste	posológico	de	Afinitor^b	y
recomendaciones terapéuticas					

intervención

Dolor moderado; no	Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . dificulta la ingestión; se
Reanudar el	tratamiento con la misma dosis.

precisa dieta blanda

Si vuelve a aparecer una estomatitis de grado 2, interrumpir la administración hasta que sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja.

Tratar la estomatitis con analgésicos o anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol), combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral)^d.

Grado 3

Interrumpir transitoriamente la administración de

Dolor severo; dificulta la	Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 .
----------------------------	--

Otras reacciones ingestión
adversas no
hemáticas las
(excluidas reacciones
adversas
metabólicas)

Grado 4

Consecuencias potencialmente mortales; se
precisa intervención urgente Grado 1

Grado 2

Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Tratar la estomatitis con analgésicos o anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol), combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral)^d.

Suspender definitivamente el tratamiento y

dispensar el tratamiento médico adecuado.

Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis.

Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.

Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis.

Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.

Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis.

Si reaparece una reacción de grado 2, interrumpir el tratamiento hasta que vuelva a ser de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja.

Interrumpir transitoriamente la administración de

Grado 4 Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.

Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja.

Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento.

Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.

Reacciones Grado 1	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
--------------------	--

Reacción adversa (p. ej., Severidad	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
---	---

hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 2 No es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
Grado 3	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor. Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 4 Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Trombocitopenia	Grado 1 No es preciso ajustar la dosis ($< \text{LIN}^e - 75\,000/\text{mm}^3$;

(disminución de $< \text{LIN}^e 75,0 \times 10^9/\text{l}$)

la cifra de

plaquetas)

Grado 2	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
($< 75\,000 - 50\,000/\text{mm}^3$; $< 75,0 - 50,0 \times 10^9/\text{l}$)	Grado 3 Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 .
($< 50\,000 - 25\,000/\text{mm}^3$; $< 50,0 - 25,0 \times 10^9/\text{l}$)	Reanudar el tratamiento en dosis más
Grado 4	
($< 25\,000/\text{mm}^3$; $< 25,0 \times 10^9/\text{l}$)	

¹ Descripción de la severidad: 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas severos; 4 = síntomas potencialmente mortales.

Los grados de severidad corresponden a los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE, versión 4.03) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de los Estados Unidos.

Neutropenia	Grado 1	No es preciso ajustar la dosis.
(disminución de la cifra de neutrófilos)	de $< \text{LINE}_e$	($< \text{LINE}_e - 1500/\text{mm}^3$;
	$1,5 \times 10^9/\text{l}$) O	
	Grado 2	
	($< 1500 - 1000/\text{mm}^3$;	
	$< 1,5 - 1,0$	
	$\times 10^9/\text{l}$)	
	Grado 3	Interrumpir transitoriamente la administración de
	($< 1000 - 500/\text{mm}^3$;	
0,5	$< 1,0 -$	Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 2 .
$\times 10^9/\text{l}$)		Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
Grado 4		Interrumpir transitoriamente la administración de
($< 500/\text{mm}^3$;	$< 0,5 \times$	Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 2 .
	$10^9/\text{l}$) Grado 3	Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
	RAN ^f $< 1000/\text{mm}^3$	Interrumpir transitoriamente la administración de
Neutropenia febril	con	Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 2 y
	una sola medición de	la fiebre haya desaparecido.
	$> 38,3^\circ\text{C}$ o	Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
	temperatura de $\geq 38^\circ\text{C}$	
	persistente durante	
	más de 1 hora.	

Grado 4 Interrumpir definitivamente el tratamiento.

Consecuencias potencialmente mortales; se precisa intervención urgente

^b Si es preciso disminuir la dosis, se propone una reducción aproximada del 50%

respecto a la dosis administrada hasta el momento. ^c AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ABVD: actividades básicas de la vida diaria ^d Evítese el uso de productos que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo para tratar la estomatitis, ya que pueden agravar las úlceras bucales.

^e Límite inferior de la normalidad (LIN) ^f Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

Inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP, debe reducirse la dosis diaria de Afinitor en un 50% aproximadamente. Puede resultar necesario reducir aún más la dosis para contrarrestar las reacciones adversas. Cuando haya que reducir la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible, debe estudiar la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomiolipoma renal:

Si se deja de administrar el inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP, conviene plantearse un período de depuración de al menos 2 a 3 días (plazo medio para la mayoría de los inhibidores moderados más utilizados) antes de aumentar la dosis de Afinitor. Transcurrido dicho plazo se debe volver a la dosis de Afinitor anterior a la administración del inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

CET asociado a ASCG y CET asociado a epilepsia refractaria:

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus entre 1 y 2 semanas después de la adición de un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP. Si se deja de administrar el inhibidor, se debe volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando antes de comenzar a administrar el inhibidor y determinar la concentración mínima de everolimus unas 2 semanas después (véanse el subapartado Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus y los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Inductores potentes de la CYP3A4

Se debe evitar el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A4.

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomiolipoma renal:

Si es preciso administrar simultáneamente un inductor potente de la CYP3A4, estudie la posibilidad de duplicar la dosis diaria de Afinitor (recomendación que se basa en datos farmacocinéticos experimentales) aplicando incrementos de 5 mg o menos. Previsiblemente, esta dosis de Afinitor hará que el AUC permanezca dentro del intervalo de valores que se observan cuando no se administran inductores. No obstante, no existen datos clínicos para este ajuste posológico en pacientes tratados con inductores potentes de la CYP3A4. Si se deja de administrar el inductor potente, conviene plantearse un período de depuración de al

menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del inductor potente de la CYP3A4 (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

CET asociado a ASCG y CET asociado a epilepsia refractaria:

Los pacientes con ASCG que reciban simultáneamente inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, sendos antiepilépticos inductores de enzimas) al inicio del tratamiento pueden necesitar una dosis mayor de Afinitor para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Debe duplicarse la dosis diaria de Afinitor y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everolimus aproximadamente dos semanas después de duplicar la dosis y se ajustará de nuevo la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.

Los pacientes con epilepsia que reciban simultáneamente inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, sendos antiepilépticos inductores de enzimas) al inicio del tratamiento con everolimus precisan una dosis inicial mayor para lograr concentraciones mínimas de entre 5 y 15 ng/ml (véanse las recomendaciones que figuran en la Tabla 1). Se ajustará de nuevo la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.

En pacientes con ASCG o epilepsia que no reciban simultáneamente un inductor potente al comienzo del tratamiento con everolimus, la adición de un inductor potente puede hacer necesario un aumento de la dosis de Afinitor. Debe duplicarse la dosis diaria de Afinitor y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everolimus aproximadamente dos semanas después de duplicar la dosis y se ajustará de nuevo la dosis, si procede, en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.

La adición de otro inductor potente de la CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everolimus aproximadamente dos semanas después de comenzar a administrar el inductor adicional y se ajustará la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.

La suspensión de la administración de uno de los múltiples inductores potentes de la CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everolimus aproximadamente dos semanas después de suspender la administración de uno de los múltiples inductores potentes de la CYP3A4. Si se dejan de administrar todos los inductores potentes, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del primero de los inductores potentes de la CYP3A4.

Se determinará la concentración mínima de everolimus aproximadamente dos semanas después (véanse el subapartado Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus y los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.

No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con CET asociado a angiomiolipoma renal.

No se ha estudiado el efecto de Afinitor en niños menores de 1 año con CET asociado a ASCG.

No se ha estudiado el efecto de Afinitor en niños menores de 2 años con CET asociado a epilepsia refractaria.

Las recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG coinciden con las de la población adulta correspondiente, salvo en el caso de pacientes con disfunción hepática.

Las recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos con CET y epilepsia refractaria coinciden con las de la población adulta correspondiente, salvo en el caso de la dosis inicial en pacientes menores de 6 años o de pacientes con disfunción hepática.

No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con disfunción hepática y con CET asociado a ASCG o CET asociado a epilepsia.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomiolipoma renal:

Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 7,5 mg al día. Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 5 mg al día; si no se tolera bien, puede reducirse a 2,5 mg.

Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 2,5 mg.

Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

CET asociado a ASCG y CET asociado a epilepsia refractaria: Pacientes mayores de 18 años

Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).

Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): el 50% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).

Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente de 1 a 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). En pacientes con ASCG, la dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas comprendidas entre 3 y 15 ng/ml (véase el subapartado «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus»). En pacientes con epilepsia, la dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas comprendidas entre 5 y 15 ng/ml (véase el subapartado «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus»). Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes menores de 18 años

No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a ASCG o a epilepsia refractaria y disfunción hepática.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por CET asociado a ASCG o CET asociado a epilepsia refractaria utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LCMS). Siempre que sea posible, dicha determinación se llevará a cabo utilizando el mismo método y el mismo laboratorio durante todo el tratamiento.

Se medirán las concentraciones mínimas de 1 a 2 semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inhibidores de la CYP3A4 o la gpP (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES), y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se medirán las concentraciones mínimas aproximadamente 2 semanas después de iniciar o modificar la coadministración de inductores de la CYP3A4 o la gpP (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES). La dosis deberá ajustarse con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus comprendidas entre 3 y 15 ng/ml en el caso de pacientes con CET y ASCG y entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con CET y epilepsia refractaria, siempre que la correspondiente dosis resulte tolerable (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.

Modo de administración

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

Afinitor en comprimidos

Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua. No se deben masticar ni triturar.

En el caso de los pacientes con CET asociado a ASCG que no puedan tragar comprimidos enteros, es posible disgregar los comprimidos de Afinitor en un vaso de agua (que contenga unos 30 ml) removiendo suavemente hasta que se hayan disgregado por completo (aproximadamente 7 minutos) e inmediatamente después beber todo el contenido del vaso. Se debe enjuagar el vaso con un volumen igual de agua y beber todo el líquido que queda en el vaso para garantizar la administración de la dosis completa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Cambio de una forma farmacéutica a otra

Las dos formas farmacéuticas (Afinitor en comprimidos y Afinitor en comprimidos dispersables) no son intercambiables. No deben combinarse ambas formas farmacéuticas para obtener la dosis deseada. Debe utilizarse siempre la misma forma farmacéutica, del modo adecuado para la indicación de que se trate.

Cuando se cambie de una forma farmacéutica a otra, se ajustará la dosis redondeándola a la dosis farmacéutica más próxima (en miligramos) de la nueva formulación y se determinará

la concentración mínima de everolimus aproximadamente 2 semanas después (véase el subapartado «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus»). Dosis omitidas

Afinitor se puede tomar hasta 6 horas después de la hora habitual. Si pasaron más de 6 horas, debe omitirse la dosis de ese día y al día siguiente se debe tomar la dosis de Afinitor

a la hora habitual. No debe tomarse una dosis doble para compensar la omitida.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El everolimus es un sustrato de la CYP3A4 y también es un sustrato y un inhibidor moderado de la bomba de expulsión de fármacos conocida como glucoproteína P (gpP). Por consiguiente, la absorción y posterior eliminación del everolimus puede verse influida por fármacos que afecten a la CYP3A4, a la gpP o a ambas.

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

Sustancias que pueden aumentar la concentración sanguínea de everolimus

Las sustancias que inhiben la actividad de la CYP3A4, y que por consiguiente reducen el metabolismo del everolimus, pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

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

Se debe evitar la administración simultánea de Afinitor con inhibidores potentes de la CYP3A4 o de la gpP (como el ketoconazol, el itraconazol, el ritonavir, la claritromicina y la telitromicina, entre otros).

Se apreció un significativo aumento de la exposición al everolimus (la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron 3,9 y 15,0 veces mayores, respectivamente) en voluntarios sanos que habían recibido everolimus junto con ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4 y la gpP).

El tratamiento simultáneo con inhibidores moderados de la 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 gpP exige cautela. Es necesario disminuir la dosis de Afinitor si se administra junto con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Eritromicina (inhibidor moderado de la CYP3A4 e inhibidor de la gpP; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 2,0 veces mayor y el AUC, 4,4 veces mayor).

Verapamilo (inhibidor moderado de la CYP3A4 e inhibidor de la gpP; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 2,3 veces mayor y el AUC, 3,5 veces mayor).

Ciclosporina (sustrato de la CYP3A4 e inhibidor de la gpP; la $C_{m\acute{a}x}$ fue 1,8 veces mayor y el AUC, 2,7 veces mayor).

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

No se apreciaron diferencias en la $C_{m\acute{i}n}$ del everolimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 mg o 5 mg en presencia o ausencia de sustratos de la CYP3A4 o de la gpP.

La coadministración de inhibidores débiles de la CYP3A4, con o sin inhibidores de la gpP, no produjo efectos evidentes en la $C_{m\acute{i}n}$ del everolimus después de un tratamiento con la dosis diaria de 10 mg o 5 mg.

Sustancias que pueden reducir la concentración sanguínea de everolimus

Las sustancias inductoras de la CYP3A4 o de la gpP 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 de la CYP3A4 o de la gpP. Si debe administrarse Afinitor junto con un inductor potente de la

CYP3A4 o de la gpP (como la rifampicina o la rifabutina), puede resultar necesario ajustar la dosis de Afinitor (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La administración previa a voluntarios sanos de múltiples dosis de rifampicina (inductor potente de la CYP3A4 y de la gpP), en concreto, 600 mg diarios durante 8 días, seguidas de una dosis única de everolimus por vía oral, casi triplicó la depuración de este y redujo la $C_{m\acute{a}x}$ en un 58% y el AUC en un 63%.

Entre los inductores potentes de la CYP3A4, de la gpP o de ambas que pueden aumentar el metabolismo del everolimus y reducir sus concentraciones sanguíneas figuran también el hipérico o hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivos como la carbamazepina, el fenobarbital o la fenitoína, y antirretrovíricos como el efavirenz y la nevirapina.

Sustancias cuya concentración plasmática puede verse alterada por el everolimus

Los estudios en voluntarios sanos indican que no existen interacciones farmacocinéticas de importancia clínica entre Afinitor y dos inhibidores de la HMG-CoA reductasa: la atorvastatina (un sustrato de la CYP3A4) y la pravastatina (que no es sustrato de la CYP3A4), y los análisis de farmacocinética poblacional tampoco arrojaron indicios de que la simvastatina (un sustrato de la CYP3A4) afecte a la depuración de Afinitor.

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

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

El everolimus aumentó aproximadamente en un 10% las concentraciones predosis de carbamazepina y clobazam (sendos antiepilépticos) y de N-desmetilclobazam (un metabolito del clobazam). El incremento en las concentraciones predosis de estos antiepilépticos puede no ser clínicamente significativo, y es posible plantearse un ajuste de la dosis en el caso de antiepilépticos con un margen terapéutico estrecho, como la carbamazepina. El everolimus no afectó a las concentraciones predosis de antiepilépticos que son sustratos de la CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamato y zonisamida). El everolimus tampoco afectó a las concentraciones predosis de otros antiepilépticos como el ácido valproico, el topiramato, la oxcarbazepina, el fenobarbital, la fenitoína y la primidona.

La coadministración de everolimus y de octreotida de absorción lenta aumenta la $C_{m\acute{i}n}$ de la octreotida con un cociente de medias geométricas (everolimus/placebo) de 1,47 (IC del 90%: 1,32-1,64), que es improbable que afecte de forma clínicamente significativa la eficacia del everolimus en los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados.

La coadministración de everolimus y exemestano aumentó la $C_{m\acute{i}n}$ y la C_{2h} del exemestano en un 45% y 71%, respectivamente. Sin embargo, las concentraciones correspondientes de estradiol en el estado de equilibrio (a las 4 semanas) no diferían entre ambos grupos terapéuticos. No se observó un aumento de eventos adversos relacionados con el exemestano en las pacientes con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales que recibieron esta combinación de fármacos. No es probable que el aumento de la concentración de exemestano repercuta en la eficacia ni la seguridad.

Vacunas

Los inmunodepresores pueden alterar la respuesta a las vacunas, por lo que estas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Afinitor. Durante el tratamiento con Afinitor debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Algunos ejemplos de ese tipo de vacunas

son la antigripal intranasal, la antisarampionosa, la antiparotidítica, la antirrubeólica, la antipoliomielítica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamarilica, la antivariólica y la antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *Salmonella typhi*.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen de los riesgos

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

Datos en animales

La administración a ratas hembra de dosis orales de everolimus $\geq 0,1$ mg/kg (que corresponde aproximadamente al 4% del AUC_{0-24h} en los pacientes que reciben la dosis diaria de 10 mg) determinó una mayor incidencia de pérdidas embrionarias preimplantatorias. El everolimus atravesó la barrera placentaria y resultó tóxico para el producto de la concepción. En las ratas, el everolimus 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 el conejo se observó embriotoxicidad en forma de un aumento de las resorciones tardías que se produjo con la dosis oral de 0,8 mg/kg (9,6 mg/m²). Con respecto a la superficie corporal, dicha dosis supone alrededor de 1,6 veces la dosis diaria de 10 mg recomendada para los adultos o la mediana de la dosis que recibieron los pacientes de ASCO, y 1,3 veces la mediana de la dosis que recibieron los pacientes con CET y epilepsia refractaria. En la rata, la administración del everolimus a machos no se tradujo en efectos adversos de tipo embriofetal.

Datos en humanos

Se han comunicado casos de exposición al everolimus durante la gestación, tanto a través de la madre como del padre (embarazo de la pareja de un varón tratado con everolimus). No se han notificado anomalías congénitas. En algunos casos, las gestaciones evolucionaron sin incidencias y nacieron bebés normales sanos.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si el everolimus se elimina en la leche humana. No se han descrito casos de exposición al everolimus durante la lactancia en seres humanos. Sin embargo, en los estudios con ratas se observó que el everolimus y sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche materna y alcanzaban una concentración 3,5 veces superior a la observada en el suero materno.

En consecuencia, las mujeres tratadas con Afinitor no deben amamantar durante el tratamiento ni en las 2 semanas posteriores a la última dosis.

Mujeres y varones con capacidad para procrear

Anticoncepción

A las mujeres con capacidad para procrear se les deberá informar de que los estudios con animales indican que Afinitor es perjudicial para el feto. Las mujeres con vida sexual activa y capacidad para procrear deben usar un método anticonceptivo de gran eficacia (es decir, uno que se traduzca en una tasa anual de embarazos de <1% cuando se usa correctamente) mientras estén recibiendo Afinitor y en las 8 semanas posteriores a la finalización del tratamiento. No se debe prohibir a los varones que estén tomando Afinitor que traten de tener descendencia (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Infecundidad

Ambos sexos

Datos en animales

En los estudios de la función reproductiva en animales, la fecundidad de las hembras no se vio afectada, aunque se observaron pérdidas preimplantacionales. En ratas macho se apreció una alteración de la morfología testicular con dosis de 0,5 mg/kg o mayores, mientras que con la dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de la motilidad de los espermatozoides, del número de cabezas de espermatozoides y de la concentración plasmática de testosterona. Los valores citados se sitúan dentro del intervalo de exposición terapéutica (52 ng·h/ml y 414 ng·h/ml respectivamente, frente a la exposición de 560 ng·h/ml en seres humanos con la dosis de 10 mg/día) y provocaron una disminución de la fecundidad masculina. Hubo signos de reversibilidad.

Datos en humanos

El tratamiento con everolimus puede reducir la fecundidad masculina y femenina (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). En pacientes tratadas con everolimus se han observado irregularidades menstruales, amenorrea secundaria y un desequilibrio asociado entre la lutropina u hormona luteinizante (LH) y la folitropina u hormona foliculoestimulante (FSH), mientras que en varones tratados con everolimus se han observado valores sanguíneos elevados de FSH y LH, valores sanguíneos disminuidos de testosterona y azoospermia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La influencia de Afinitor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debe advertirse a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas si experimentan fatiga durante el tratamiento con Afinitor.

Sobredosis:

En los estudios con animales, el poder de toxicidad aguda del everolimus fue bajo. No se observaron ni letalidad ni toxicidad severa en las ratas o ratones que recibieron dosis orales únicas de 2000 mg/kg (ensayo límite).

Son muy pocos los casos de sobredosis notificados en los seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una tolerabilidad aguda aceptable.

En cualquier caso de sobredosis deben instaurarse medidas complementarias generales de apoyo.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XE10

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa

Modo de acción

El everolimus es un inhibidor que actúa sobre mTOR (blanco de la rapamicina en los mamíferos) o, más concretamente, sobre mTORC1 (complejo 1 del blanco de la rapamicina en los mamíferos). Ejerce su actividad a través de la proteína receptora intracelular FKBP12, con la que interactúa con alta afinidad. El complejo formado por FKBP12 y everolimus se une a mTORC1 e inhibe la capacidad de este último para transducir señales. mTOR es una serina/treonina-cinasa clave que desempeña una función esencial en la regulación del desarrollo, la proliferación y la supervivencia celulares. La regulación de la transducción de señales a través de mTORC1 es compleja, pues está modulada por mitógenos y factores de crecimiento y por la disponibilidad de energía y de nutrientes. mTORC1 es un regulador esencial de la síntesis general de proteínas en las últimas etapas de la vía de PI3K/AKT, cuya regulación presenta trastornos en la mayoría de las neoplasias malignas humanas, así como en enfermedades genéticas como el CET.

La transducción de señales a través de mTORC1 se efectúa por medio de la modulación de la fosforilación de efectores consecutivos, cuyos componentes mejor caracterizados son los

reguladores de la traducción S6K1 (cinasa 1 de la proteína ribosómica S6) y 4E-BP1 (proteína de fijación al factor de iniciación 4E en los eucariontes). La perturbación de la función de S6K1 y de 4E-BP1, como resultado de la inhibición de mTORC1, interfiere la

traducción de los ARNm de proteínas que son esenciales para la regulación del ciclo celular, la glucólisis y la adaptación a las condiciones de hipoxia. Ello inhibe el desarrollo del tumor y la expresión de factores inducibles en condiciones de hipoxia (como los factores de transcripción HIF-1); la inhibición de tales factores reduce la expresión de otros factores implicados en la potenciación de los procesos angiogénicos tumorales (como el factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGF) en varios tumores como el CCR y el angiomiolipoma. 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 dan 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. La S6K1, que es un sustrato del complejo 1 de mTOR (mTORC1), fosforila el receptor de estrógenos, lo que lleva a la activación ligando- independiente del receptor.

El everolimus es un inhibidor potente del desarrollo y la proliferación de células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y células musculares lisas 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 directa contra las células tumorales y una inhibición del estroma tumoral.

En el cáncer de mama, la activación de la vía de mTOR representa un cambio adaptativo fundamental que impulsa la resistencia a la hormonoterapia. Se activan diversas vías de transducción de señales para evitar los efectos de dicha terapia. Una de esas vías es la PI3K/AKT/mTOR, que está activada de forma constitutiva en las células de cáncer de mama con carencia prolongada de estrógenos y resistencia a los inhibidores de la aromatasa. Los estudios *in vitro* muestran que las células de cáncer de mama dependientes de estrógenos y positivas respecto a HER2 son sensibles a los efectos inhibidores del everolimus, y que la politerapia con everolimus e inhibidores de la aromatasa potencia sinérgicamente los efectos antineoplásicos del everolimus. En las células de cáncer de mama, la resistencia a los inhibidores de la aromatasa debida a la activación de la AKT puede revertirse mediante la coadministración de everolimus.

En el síndrome de esclerosis tuberosa —un trastorno genético—, unas mutaciones que inactivan el gen TSC1 o TSC2 provocan la aparición de hamartomas en todo el organismo, convulsiones y epileptogénesis. mTOR regula la síntesis proteínica y múltiples funciones celulares de etapas posteriores que pueden afectar a la excitabilidad neuronal y a la epileptogénesis. La sobreactivación de mTOR da lugar a displasia neuronal, aberraciones en la axonogénesis y la formación de dendritas, aumento de las corrientes sinápticas de excitación, disminución de la mielinización y trastornos de la estructura laminar cortical, lo que causa anomalías en el desarrollo y funcionamiento de las neuronas. Los estudios preclínicos en modelos de trastornos de la regulación de mTOR en el cerebro han demostrado que el tratamiento con un inhibidor de mTOR como el everolimus podría prolongar la supervivencia, suprimir las convulsiones, prevenir la aparición de nuevas convulsiones y prevenir la muerte prematura. En resumen, el everolimus es muy activo en este modelo neuronal del CET, con efectos beneficiosos atribuibles aparentemente a los efectos de inhibición del mTORC1.

Farmacodinámica

Tras la administración diaria de 5 o 10 mg de everolimus, se observó una moderada correlación entre la disminución de la fosforilación de 4E-BP1 (P4E-BP1) en el tejido tumoral y la C_{mín} 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 para

todos los valores de concentración mínima ($C_{\min}$) alcanzados tras la administración diaria de una dosis de 10 mg.

La supervivencia sin progresión tendía a prolongarse conforme aumentaba la $C_{\min}$ de everolimus normalizada con respecto al tiempo (definida como el cociente [área bajo la curva de $C_{\min}$ en función del tiempo desde el comienzo del estudio hasta el evento]/[tiempo transcurrido desde el comienzo del estudio hasta el evento]) en los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp) avanzados (riesgo relativo: 0,73; IC del 95%: 0,501,08) y en los pacientes con tumores carcinoides avanzados (riesgo relativo: 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 (*odds ratios*) de 1,62 y 1,46, respectivamente, cuando se modificó la exposición de 5 ng/ml a 10 ng/ml en pacientes con TNEp avanzado y en pacientes con tumor carcinóide avanzado.

En los pacientes con CET asociado a ASCG, un análisis basado en un modelo indicó que cuando se aumentaba al doble la $C_{\min}$, el tamaño del tumor se reducía un 13% (IC del 95%: 18,2% a -7,5%) respecto al inicial, lo que era estadísticamente significativo con un nivel de significación del 5%.

En pacientes con CET y epilepsia refractaria, con los datos de la fase principal del estudio M2304 se efectuó un análisis de regresión logística condicionada de la probabilidad de respuesta de las convulsiones con respecto a la $C_{\min NT}$ (normalizada respecto al tiempo), estratificada por subgrupos de edad. Este análisis reveló que, en el intervalo observado de $C_{\min NT}$ de 0,97 a 16,40 ng/ml, la duplicación de la $C_{\min NT}$ se asoció a un incremento de 2,172 veces (IC 95%: 1,339; 3,524) en la probabilidad de obtener respuesta de las convulsiones. La frecuencia inicial de las convulsiones era un factor significativo en la respuesta de las convulsiones (con un cociente de posibilidades de 0,978 [IC del 95%: 0,9590,998]). Este resultado concuerda con los resultados de un modelo de regresión lineal para predecir el logaritmo de la frecuencia absoluta de las convulsiones durante el período de mantenimiento de la fase principal, que indicó que una duplicación de $C_{\min NT}$ estaba asociada a una reducción estadísticamente significativa del 28% (IC del 95%: 12%-42%) en la frecuencia absoluta de las convulsiones. En el modelo de regresión lineal, tanto la frecuencia inicial de las convulsiones como la $C_{\min NT}$ fueron factores significativos ($\alpha = 0,05$) para predecir la frecuencia absoluta de las convulsiones.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Cuando se administra Afinitor en comprimidos a pacientes con tumores sólidos avanzados, la concentración máxima de everolimus se alcanza entre 1 y 2 horas después de una dosis oral de entre 5 y 70 mg administrada en ayunas o con un refrigerio ligero sin grasas. La $C_{\max}$ es proporcional a la dosis cuando se administra una dosis diaria de entre 5 y 10 mg. Con dosis únicas de 20 mg y superiores, la $C_{\max}$ presenta un aumento menor que el 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 en comprimidos (10 mg) (valorada según el AUC) en un 22% y la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) en un 54%; las comidas que contenían pocas grasas redujeron el AUC en un 32% y la $C_{\max}$ en un 42%.

En voluntarios sanos a los que se administró una sola dosis de 9 mg (3×3 mg) de Afinitor en comprimidos dispersables, las comidas ricas en grasas redujeron el AUC en un 11,7% y la $C_{\max}$ en un 59,8%, mientras que las comidas con pocas grasas redujeron el AUC en un 29,5% y la $C_{\max}$ en un 50,2%. Sin embargo, los alimentos no tuvieron ningún efecto aparente sobre la curva de concentraciones en función del tiempo en la fase posterior a la absorción

24 horas después de la administración de cualquiera de esas formas farmacéuticas.

Biodisponibilidad relativa de los comprimidos dispersables

Cuando Afinitor en comprimidos dispersables se administra como suspensión en agua, el $AUC_{0-\infty}$ es equivalente a la de Afinitor en comprimidos. Las concentraciones mínimas previstas de everolimus en el estado de equilibrio tras la administración diaria eran similares para ambas formas farmacéuticas. Sin embargo, con Afinitor en comprimidos dispersables, la $C_{m\acute{a}x}$ de everolimus era algo más baja (entre un 64% y un 80% de la registrada con Afinitor en comprimidos).

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 alrededor del 20% para las concentraciones sanguíneas observadas en los pacientes oncológicos que toman Afinitor en dosis de 10 mg/día. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 74%, tanto en individuos sanos como en individuos con disfunción hepática moderada.

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

Biotransformación y metabolismo

El everolimus es un sustrato de la CYP3A4 y de la gpP. Luego de la administración oral, es el componente circulante principal en la sangre humana. Se han detectado seis metabolitos importantes del everolimus en la sangre humana: 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 total del everolimus se debe al compuesto inalterado.

Eliminación

No se han efectuado estudios de eliminación específicos en pacientes oncológicos, pero se tienen datos correspondientes a pacientes sometidos a trasplantes. Tras la administración de una dosis única de everolimus radiomarcado asociado a 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 de Afinitor en comprimidos a pacientes con tumores sólidos avanzados, el AUC_{0-T} del estado de equilibrio fue proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 5 a 10 mg con la pauta diaria. El estado de equilibrio se alcanzaba en un máximo de dos semanas. La $C_{m\acute{a}x}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg diarios. El $t_{m\acute{a}x}$ se sitúa entre 1 y 2 horas después de la administración de la dosis. En el estado de equilibrio y con una pauta diaria, se observó una correlación significativa entre el AUC_{0-T} y la concentración mínima anterior a la administración de la dosis siguiente. El promedio de la vida media de eliminación del everolimus es de 30 horas aproximadamente.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

Se evaluaron la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de Afinitor en dos estudios comparativos en los que se administraron dosis orales únicas de Afinitor en comprimidos a individuos con disfunción hepática e individuos con función hepática normal. En un estudio, el AUC media del everolimus en 8 individuos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) fue dos veces mayor que en 8 individuos con función hepática normal. En un segundo estudio llevado a cabo en 34 individuos con diversos grados de disfunción hepática que se compararon con individuos con función hepática normal, los individuos con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) y

severa (clase C de Child-Pugh) presentaron una exposición al fármaco (es decir, una $AUC_{0-\infty}$) 1,6, 3,3 y 3,6 veces mayor, respectivamente, que la de los individuos con función hepática normal. Las simulaciones de la farmacocinética tras dosis múltiples avalan las recomendaciones posológicas en los individuos con disfunción hepática basadas en la correspondiente clase de Child-Pugh.

Teniendo en cuenta un metaanálisis de los dos estudios, se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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 aparente (CL/F) de everolimus. En pacientes sometidos a un trasplante de riñón, la disfunción renal posterior al trasplante (depuración de creatinina comprendida entre 11 y 107 ml/min) no afectó a la farmacocinética del everolimus.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Afinitor no está indicado en pacientes pediátricos con cáncer (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN) ni en pacientes pediátricos con CET asociado a angiomiolipoma renal.

En los pacientes con CET asociado a ASCG que recibían Afinitor en comprimidos, la $C_{mín}$ del everolimus era aproximadamente proporcional a la dosis dentro del intervalo posológico comprendido entre 1,35 mg/m² y 14,4 mg/m².

En los pacientes con CET asociado a ASCG que recibían Afinitor en comprimidos, la media geométrica de la $C_{mín}$ del everolimus normalizada respecto a la dosis en mg/m² era más baja (en grado estadísticamente significativo) en los pacientes menores de 10 años y los pacientes con edades comprendidas entre los 10 y los 18 años que en los adultos (mayores de 18 años), lo que parece indicar que la depuración del everolimus es mayor en los pacientes más jóvenes.

En pacientes con CET y epilepsia refractaria a los que se administró Afinitor en comprimidos dispersables, la $C_{mín}$ normalizada respecto a la dosis (expresada en mg/m²) tendía a ser menor en los pacientes de menor edad. La mediana de la $C_{mín}$ normalizada respecto a la dosis expresada en mg/m² fue menor en los grupos de menor edad, lo que indica que la depuración del everolimus (normalizada respecto a la superficie corporal) era mayor en los pacientes más jóvenes.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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 del fármaco oral (CL/F: entre 4,8 y 54,5 l/h).

Raza u origen étnico

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales

En el estudio clínico multicéntrico de fase III BOLERO-2 (CRAD001Y2301), aleatorizado y con doble enmascaramiento, se comparó Afinitor + exemestano con placebo + exemestano en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores estrogénicos, sin amplificación del gen *HER-2/NEU*, con recidiva o progresión del tumor tras un tratamiento previo con letrozol o anastrozol. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente

(en una proporción 2:1) a los grupos de everolimus (10 mg diarios) o del placebo y ambos grupos recibieron además exemestano sin enmascaramiento (en dosis de

25 mg diarios). La aleatorización se estratificó según la existencia o no de sensibilidad comprobada a la hormonoterapia anterior y la presencia o ausencia de metástasis viscerales. Se consideró que existía sensibilidad a la hormonoterapia previa cuando se daba alguna de las siguientes condiciones: 1) beneficio clínico comprobado (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP] o enfermedad estable [EE] ≥ 24 semanas) tras una o más hormonoterapias previas para el cáncer avanzado; 2) por lo menos 24 meses de hormonoterapia adyuvante antes de observarse una recidiva.

El criterio de valoración principal del ensayo fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada según los Criterios de evaluación de la respuesta aplicables a los tumores sólidos (RECIST), basándose en la evaluación realizada por los investigadores (evaluación local de los datos radiológicos). Los análisis complementarios de la SSP se basaron en una evaluación independiente y centralizada de los datos radiológicos.

Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global (SG), la tasa global de respuesta (TGR), la tasa de beneficio clínico (TBC), la seguridad, el cambio de la calidad de vida (CCV) y el tiempo transcurrido hasta el deterioro de la puntuación en la escala funcional del ECOG. Otros criterios de valoración fueron las variaciones de los marcadores de recambio óseo al cabo de 6 y 12 semanas.

En total, 724 pacientes fueron asignadas aleatoriamente (en una proporción 2:1) al grupo de la combinación de everolimus (10 mg al día) + exemestano (25 mg al día) ($n = 485$) o al del placebo + exemestano (25 mg al día) ($n = 239$). Ambos grupos terapéuticos estaban equilibrados con respecto a las características demográficas y nosológicas iniciales y los antecedentes de uso previo de antineoplásicos. La mediana de edad de las pacientes era de 61 años (intervalo de 28 a 93 años) y el 75% de ellas eran de raza blanca. La mediana de duración del tratamiento enmascarado fue de 24 semanas en las pacientes del grupo de Afinitor + exemestano y de 13,4 semanas en las del grupo del placebo más exemestano.

Los resultados de eficacia provienen del análisis final de la SSP realizado tras observarse 510 eventos determinantes de la supervivencia según la evaluación local y 320 eventos determinantes de la supervivencia según la evaluación centralizada. Las pacientes del grupo del placebo + exemestano no cambiaron de grupo para recibir everolimus en el momento de la progresión.

El estudio reveló un beneficio clínico estadísticamente significativo con la combinación de everolimus + exemestano en comparación con la del placebo + exemestano, que se tradujo en una mediana de SSP 2,5 veces mayor (la mediana fue de 7,82 meses frente a 3,19 meses), correspondiente a una reducción del riesgo de progresión o muerte del 55% (CRI de la SSP: 0,45; IC del 95%: 0,38-0,54; $p < 0,0001$, calculado mediante la prueba del orden logarítmico [*log-rank*] unilateral, según la evaluación local por los investigadores; véase la Tabla 6).

El análisis de la SSP basado en la evaluación radiológica centralizada independiente corroboró estos resultados y demostró un aumento de 2,7 veces de la mediana de SSP (11,01 meses frente a 4,14 meses), correspondiente a una reducción del riesgo de progresión o muerte del 62% (CRI de la SSP: 0,38; IC del 95%: 0,31-0,48; $p < 0,0001$, calculado mediante la prueba del orden logarítmico [*log-rank*] unilateral; véase la Tabla 6). Según la evaluación realizada por los investigadores, basada en los criterios RECIST, se observó una respuesta objetiva en el 12,6% de las pacientes (IC del 95%: 9,8-15,9) del grupo del everolimus + exemestano, y en el 1,7% de las pacientes (IC del 95%: 0,5-4,2) del grupo del placebo + exemestano ($p < 0,0001$ para la comparación intergrupar). El beneficio clínico en el grupo del everolimus + exemestano fue del 51,3% frente al 26,4% del grupo de comparación; $p < 0,0001$ (véase la Tabla 6).

Tabla 6 BOLERO-2: resultados de eficacia			N = 485
			N = 239
Análisis	Afinitor^a	Placebo^a	Mediana de la

supervivencia sin progresión, en meses (IC del 95%)

				Cociente de riesgos instantáneos	Valor de p
Evaluación radiológica efectuada por el investigador	7,82 (6,93; 8,48)	3,19 (2,76; 4,14)	0,45 (0,38; 0,54)		<0,0001
Evaluación radiológica independiente	11,01 (9,66; 15,01)	4,14 (2,89; 5,55)	0,38 (0,31; 0,48)		<0,0001

Mejor respuesta global (%; IC del 95%)

Tasa de respuesta objetiva (TRO) ^b	12,6% (9,8; 15,9)	1,7% (0,5; 4,2)	n/a <0,0001 ^e	d
Tasa de beneficio clínico (TBC)	51,3% (46,8; 55,9)	26,4% (20,9; 32,4)	n/a <0,0001 ^e	d

^a En combinación con exemestano

^b Tasa de respuesta objetiva = proporción de pacientes con respuesta completa o parcial

^c Tasa de beneficio clínico = proporción de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable

≥24 semanas ^d No aplicable

^e El valor de p se obtiene a partir de la prueba exacta de Cochran-Mantel-Haenszel utilizando una versión estratificada de la prueba de permutación de Cochran-Armitage

En el momento del análisis final de la SG, la mediana de la duración de la SG fue de 31 meses en el grupo que recibió la combinación de everolimus + exemestano frente a 26,6 meses en el grupo que recibió placebo + exemestano (CRI = 0,89 [IC del 95%: 0,73-1,10; $p = 0,1426$]).

Las tasas de SSP a los 12 meses fueron del 33% en las pacientes que recibieron everolimus + exemestano y del 11% en las pacientes del grupo del placebo + exemestano.

El análisis planificado de la SSP por subgrupos basado en la evaluación por los investigadores corroboró el efecto estimado del tratamiento sobre la SSP. En todos los subgrupos analizados (p. ej., grupo de edad [< 65 años y ≥ 65 años], región geográfica, raza, n.º de órganos afectados, n.º de tratamientos anteriores, sensibilidad a la hormonoterapia previa, presencia de metástasis viscerales, quimioterapia previa, lesiones exclusivamente óseas al inicio, puntuación inicial en la escala funcional del ECOG, situación respecto a los receptores de la progesterona y hormonoterapia anterior diferente del tratamiento con inhibidores no esteroideos de la aromatasas) se observó un efecto terapéutico positivo de la combinación de everolimus + exemestano, con un cociente estimado de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) de 0,25 a 0,62 respecto a la combinación de placebo + exemestano. Los análisis por subgrupos demostraron un efecto terapéutico homogéneo y sistemático, independiente de la sensibilidad individual a la hormonoterapia previa y de la presencia de metástasis viscerales, en los principales subgrupos demográficos y por factores pronósticos.

La reducción del tamaño del tumor también se constató en el 70,8% de los pacientes en el grupo de everolimus + exemestano respecto al 29,7% del grupo de placebo + exemestano. No se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre ambos grupos terapéuticos en cuanto al tiempo transcurrido hasta el deterioro de la puntuación en la escala funcional del ECOG (≥ 1 punto) ni a la mediana del tiempo transcurrido hasta el deterioro ($\geq 5\%$) de las puntuaciones de los dominios del cuestionario QLQ-C30. Efectos óseos

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

Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático

En el estudio multicéntrico de fase III RADIANT-3 (CRAD001C2324), aleatorizado y con doble enmascaramiento, se comparó Afinitor administrado junto con un tratamiento complementario óptimo (TCO) con respecto al placebo y el TCO en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados (TNEp). Este estudio demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de Afinitor en comparación con el placebo, que se reflejó en la prolongación de 2,4 veces de la mediana de la supervivencia sin progresión (SSP) (11,04 meses frente a 4,6 meses), lo que corresponde a una reducción del riesgo del 65% en la SSP (CRI: 0,35; IC del 95%: 0,27; 0,45; $p < 0,0001$) (véase la Tabla 7).

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 hubieran recibido o no quimioterapia citotóxica previa y con arreglo a la puntuación en la escala funcional de la OMS (0 frente a 1 o 2). Como parte del TCO se permitió el uso de análogos de la somatostatina.

El criterio de valoración principal del ensayo fue la SSP evaluada por los investigadores a partir de los datos radiológicos y aplicando los criterios RECIST (versión 1.0). Si se

comprobaba la progresión radiológica, el investigador podía desvelar el código del tratamiento a los pacientes, y aquellos que habían sido asignados aleatoriamente al grupo del placebo tenían la posibilidad de recibir Afinitor sin enmascaramiento.

Los criterios de valoración secundarios fueron la seguridad, la TRO (RC + RP), la duración de la respuesta y la SG.

En total, se repartió aleatoriamente a 410 pacientes en dos grupos (en proporción 1:1) para recibir, respectivamente, Afinitor en dosis de 10 mg/día ($n = 207$) o bien un placebo ($n =$

203). Los datos demográficos estaban bien equilibrados (mediana de edad: 58 años; el 55% eran varones y el 78,5%, de raza blanca). La mediana de duración del tratamiento con enmascaramiento fue de 37,8 semanas en los pacientes que recibieron Afinitor y de 16,1 semanas en los del grupo del placebo.

Tabla 7 *RADIANT-3: resultados de supervivencia sin progresión*

Análisis	N	Afinitor	Placebo	N =	CRI del la 95%)	(IC Valor de p^b
207	N = 203					
410		Mediana	de			
supervivencia sin progresión, en meses (IC del 95%)						
Evaluación radiológica efectuado por el investigador		11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)		0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Evaluación radiológica independiente*		11,40 (10,84; 14,75)	5,39 (4,34; 5,55)		0,34 (0,26; 0,44)	<0,000

^a Incluye la validación (o arbitraje) debido a discrepancias entre la evaluación radiológica efectuada por el investigador y la evaluación radiológica central. ^b Valor de *p* unilateral derivado de una prueba de orden logarítmico (log-rank) estratificada.

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

Según la evaluación realizada por los investigadores, la tasa de respuesta objetiva fue del 4,8% en el grupo del everolimus, frente al 2,0% en el grupo del placebo. La reducción del tamaño del tumor también se constató en el 64,4% de los pacientes en el grupo de everolimus respecto al 20,6% del grupo de placebo.

En el momento del análisis final de la SG, la mediana de la duración de la SG fue de 44 meses en el grupo del everolimus frente a 37,7 meses en el grupo del placebo (CRI = 0,94

[IC del 95%: 0,73-1,20]; *p* = 0,300). En el grupo del placebo, 172 de los 203 pacientes (84,7%) comenzaron a recibir Afinitor sin enmascaramiento al comprobarse la progresión de la enfermedad, lo que puede haber introducido un factor de confusión en la detección de diferencias en la supervivencia global relacionadas con el tratamiento.

En el estudio multicéntrico de fase III RADIANT-4 (CRAD001T2302), aleatorizado y con doble enmascaramiento, se comparó Afinitor administrado junto con un tratamiento complementario óptimo (TCO) con respecto al placebo junto con un tratamiento complementario óptimo en pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE) no funcionales avanzados de origen gastrointestinal o pulmonar sin antecedentes ni síntomas activos de síndrome carcinoide. La aleatorización se estratificó según el uso previo de un análogo de la somatostatina, el origen del tumor y la puntuación en la escala funcional de la OMS.

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada según los criterios RECIST modificados (versión 1.0), basándose en la evaluación independiente de los datos radiológicos. El análisis complementario de la SSP se basó en la evaluación local por los investigadores.

Los criterios de valoración secundarios fueron la SG, la TGR, la tasa de control de la enfermedad (TCE = proporción de pacientes con mejor respuesta global: respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable), la seguridad, el cambio de la calidad de vida mediante el cuestionario FACT-G (Evaluación funcional del tratamiento del cáncer: General) y el tiempo transcurrido hasta el deterioro de la puntuación en la escala funcional de la OMS.

Se repartió aleatoriamente a 302 pacientes en dos grupos (en proporción 2:1) para recibir everolimus (10 mg al día) (*n* = 205) o el placebo (*n* = 97). Los dos grupos de tratamiento estaban generalmente equilibrados con respecto a los datos demográficos iniciales, las características de la enfermedad y los antecedentes de tratamiento previo con análogos de la somatostatina. La mediana de edad de los pacientes era de 63 años (intervalo de 22 a 86). El 76% de los pacientes eran de raza blanca. La mediana de la duración del tratamiento enmascarado fue de 40,4 semanas para los pacientes tratados con Afinitor y de 19,6 semanas para los pacientes que recibieron el placebo. Los pacientes del grupo del placebo no cambiaron de grupo para recibir everolimus en el momento de la progresión.

Los resultados de eficacia se obtuvieron a partir del análisis final de la SSP después de que en la evaluación radiológica independiente se observaran 178 eventos determinantes de la supervivencia.

El estudio demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo del everolimus en comparación con el placebo, que se reflejó en una mediana de la SSP 2,8 veces mayor (11,01 meses frente a 3,91 meses), lo que corresponde a una reducción del riesgo de progresión o muerte del 52% (CRI: 0,48; IC del 95%: 0,35-0,67; *p* < 0,0001, calculado mediante la prueba del orden logarítmico (log-rank) unilateral, según la evaluación independiente; véase la Tabla 8).

El análisis de la SSP basado en la evaluación local por los investigadores fue concordante y mostró una mediana de la SSP 2,5 veces mayor (13,96 meses frente a 5,45 meses), lo que corresponde a una reducción del riesgo de progresión o muerte del 61% (CRI: 0,39; IC del 95%: 0,28-0,54; $p < 0,0001$, calculado mediante la prueba del orden logarítmico (*log-rank*) unilateral (véase la Tabla 8).

Tabla 8 *RADIANT-4: resultados de supervivencia sin progresión*

Análisis	N	Afinitor	Placebo	N =	CRI	(IC del 95%)	Valor de p
205	N = 97						

302

Mediana de la supervivencia sin progresión, en meses (IC del 95%)

independiente	(9,2; 13,3)	(3,6; 7,4)	(0,35; 0,67)
Evaluación radiológica	13,96 (11,2; 17,7)	5,45 (3,7; 7,4)	0,39 (0,28;<0,0001
efectuado por el			0,54)
investigador			

^a Valor de *p* unilateral derivado de una prueba de orden logarítmico (log-rank) estratificada

El beneficio general respecto de la SSP obtenido con Afinitor fue constante en todos los subgrupos de estratificación demográficos y pronósticos predefinidos (p. ej., tratamiento previo con análogos de la somatostatina, agrupación por origen del tumor y puntuación en la escala funcional de la OMS) y con un intervalo del cociente de riesgos instantáneos de entre 0,43 y 0,63. Un análisis retrospectivo de la SSP por subgrupos mostró un beneficio positivo respecto de la SSP para tumores de origen gastrointestinal (CRI = 0,60 [IC del 95%: 0,39 a 0,91]), de origen pulmonar (CRI = 0,50 [IC del 95%: 0,28 a 0,88]) y carcinomas de origen desconocido (CRI = 0,50 [IC del 95%: 0,22 a 1,16]).

La tasa global de respuesta según la evaluación independiente fue del 2% en el grupo tratado con everolimus frente al 1% en el grupo que recibió el placebo. La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) fue del 82,4% en el grupo tratado con everolimus frente al 64,9% en el grupo que recibió el placebo. La reducción del tamaño del tumor también se constató en el 63,6% de los pacientes del grupo de everolimus, frente al 25,9% de quienes recibieron el placebo.

El análisis de la SG todavía no es definitivo. En el primer análisis provisional se observaron 42 (20,5%) muertes en el grupo tratado con everolimus frente a 28 (28,9%) en el grupo que recibió el placebo; no obstante, los resultados de este análisis no alcanzaron el límite de finalización preespecificado para la significación estadística (CRI = 0,64 [IC del 95%: 0,401,05; *p* = 0,037]).

No se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre ambos grupos en el tiempo transcurrido hasta el deterioro de la puntuación en la escala funcional de la OMS (≥ 1 punto) ni en el tiempo transcurrido hasta el deterioro de la puntuación total en el cuestionario FACT-G (≥ 7 puntos).

En el estudio multicéntrico de fase III RADIANT-2 (CRAD001C2325), aleatorizado y con doble enmascaramiento, se comparó Afinitor administrado junto con octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR[®]) con respecto a un placebo administrado junto con la misma formulación de absorción lenta de octreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados (tumores carcinoides), principalmente de origen gastrointestinal o pulmonar. El estudio puso de manifiesto un beneficio clínico de Afinitor en comparación con el placebo al aumentar en 5,1 meses la mediana de la SSP (16,43 meses frente a 11,33 meses; CRI: 0,77; IC del 95%: 0,59-1,00; *p* unilateral = 0,026), lo que supuso una reducción del riesgo del 23% en la SSP (véase la Tabla 9). Pese a que en el análisis principal no se alcanzó la significación estadística (el límite de esta era un valor de *p* = 0,0246), los análisis adicionales en los que se hicieron ajustes para tener en cuenta la existencia de censura informativa y desequilibrios en ambos grupos terapéuticos revelaron un efecto terapéutico favorable al everolimus.

En el estudio RADIANT-2 participaron pacientes con tumores 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 secretorios. El 80,1% de los pacientes del grupo de Afinitor y el 77,9% de los pacientes del grupo del placebo habían recibido tratamiento con un análogo de la somatostatina antes de su ingreso al estudio.

El criterio de valoración principal fue la SSP según los criterios RECIST en una evaluación independiente de los datos radiológicos. Si se comprobaba la progresión radiológica, el investigador podía desvelar el código del tratamiento a los pacientes, y aquellos que habían sido asignados aleatoriamente al grupo del placebo tenían la posibilidad de recibir Afinitor sin enmascaramiento.

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

Se repartió aleatoriamente a 429 pacientes en dos grupos (en proporción 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. La mediana de duración del tratamiento con enmascaramiento fue de 37,0 semanas en los pacientes que recibieron Afinitor y de 36,6 semanas en los del grupo del placebo. Se apreciaron considerables desequilibrios en varios factores pronósticos importantes al inicio, que favorecían principalmente al grupo del placebo.

Tabla 9 ***RADIANT-2: resultados de supervivencia sin progresión***

Análisis	N	Afinitor ^a	Placebo ^a	N =
216	N = 213			
429		Mediana	de	la
supervivencia sin progresión, en meses (IC del 95%)				
CRI (IC del 95%)				
Valor		de		p ^c

		16,43 (13,67; 21,19)	11,33 (8,44; 14,59)	0,77 (0,59; 1,00)	0,026
Evaluación radiológica independiente	Evaluación radiológica efectuada por el	11,99 (10,61; 16,13)	8,61 (8,08; 11,14)	0,78 (0,62; 0,98)	0,018
investigador					

^a En combinación con octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR[®]).

^b Incluye la validación (o arbitraje) debido a discrepancias entre la evaluación radiológica efectuada por el investigador y la evaluación radiológica central. ^c Valor de p unilateral derivado de una prueba de orden logarítmico (log-rank) estratificada.

Los análisis adicionales de la evaluación independiente de los datos radiológicos en los que se hicieron ajustes para tener en cuenta la existencia de censura informativa y desequilibrios entre 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 CRI de 0,73 (IC del 95%: 0,56-0,97). Se utilizó un modelo de Cox con ponderaciones de la probabilidad inversa de censura (IPCW) para abordar y corregir la censura informativa y los desequilibrios en las características iniciales entre ambos grupos de tratamiento. El CRI estimado a partir del análisis con IPCW fue de 0,60 (IC del 95%: 0,44-0,84), favorable a Afinitor.

Las tasas de SSP a los 18 meses fueron del 47,2% con el tratamiento de everolimus + octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR[®]) y del 37,4% con el placebo + octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR[®]).

Según la evaluación independiente de los datos radiológicos, la tasa de respuesta objetiva fue del 2,3% en el grupo del everolimus + octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR[®]), frente al 1,9% en el grupo del placebo + octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR[®]). Los resultados indican que el 75,0% de los pacientes del grupo del everolimus + octreotida

de absorción lenta (Sandostatin LAR[®]) experimentaron una reducción del tamaño del tumor, frente al 44,8% en el grupo del placebo + octreotida de absorción lenta (Sandostatin LAR[®]).

El análisis final de la supervivencia global no mostró una diferencia estadísticamente significativa (CRI: 1,16; IC del 95%: 0,91-1,49). Se registraron 133 (61,6%) muertes en el grupo del everolimus + octreotida de absorción lenta y 120 (56,3%) en el del placebo +

octreotida de absorción lenta. Como más del 58% de los pacientes del grupo del placebo se pasaron al grupo de tratamiento con Afinitor sin enmascaramiento al comprobarse la progresión de la enfermedad, es probable que el desequilibrio entre los grupos de tratamiento respecto al uso ulterior de octreotida y el desequilibrio inicial en los factores pronósticos principales dificultaran la detección de cualquier diferencia de la SG que guardara relación con el tratamiento. Cuando se ajustó en función de los factores pronósticos importantes, el CRI de la SG tendió a la unidad (CRI: 1,06; IC del 95%: 0,82- 1,36). Carcinoma de células renales avanzado

En el estudio internacional multicéntrico de fase III RECORD-1 (CRAD001C2240), aleatorizado y con doble enmascaramiento, se comparó Afinitor (10 mg/día) con placebo (combinados en ambos casos con un tratamiento complementario óptimo) en pacientes con carcinoma de células renales metastásico que presentaban progresión tumoral a pesar de haber recibido tratamiento con un VEGFR-TKI (inhibidor del dominio con actividad de tirosinacinas 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 estratificó a los pacientes según la puntuación pronóstica del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (grupos de riesgo elevado, moderado o reducido) y el tratamiento antineoplásico anterior (1 o 2 VEGFR-TKI previos).

El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin progresión, documentada según los criterios RECIST y determinada mediante una evaluación independiente, centralizada y enmascarada. Los criterios de valoración secundarios fueron la seguridad, la tasa de

respuesta objetiva tumoral, la supervivencia global, los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida. Si se comprobaba la progresión radiológica, el investigador podía desvelar el código del tratamiento a los pacientes y aquellos que habían sido asignados aleatoriamente al grupo del placebo tenían la posibilidad de recibir 10 mg/día de Afinitor sin enmascaramiento. El Comité Independiente de Vigilancia de Datos (CIVD) recomendó la finalización de este ensayo en el momento de realizar el segundo análisis provisional por haberse satisfecho el criterio de valoración principal.

Se repartió aleatoriamente a 416 pacientes (en proporción 2:1) para recibir Afinitor ($n = 277$) o bien el placebo ($n = 139$). Las características demográficas estaban bien equilibradas (la mediana general de las edades era de 61 años [intervalo: 27-85 años], el 77% eran varones, el 88% eran de raza blanca y el 74% habían recibido anteriormente tratamiento con un VEGFRTKI). La mediana de la duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 141

Población N		Afinitor $N = 277$	Placebo $N = 139$	CRI (IC del 95%)	Valor de p
(evaluación cal los investigadores)		(4,6; 5,8)	(1,8; 2,2)	(0,25; 0,41)	
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 anterior con VEGFR-TKI					
Solamente sunitinib	184	3,9 (3,6; 5,6)	1,8 (1,8; 1,9)	0,34 (0,23; 0,51)	< 0,001 ^b
Solamente 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

días en los pacientes que recibieron Afinitor y de 60 días en los del grupo del placebo.

Los resultados de un análisis provisional planificado indicaron que Afinitor era superior al placebo en cuanto al criterio principal de valoración (SSP), ya que lograba una reducción estadísticamente significativa del 67% en el riesgo de progresión o muerte (véase la Tabla 10).

Tabla 10 RECORD-1: resultados de supervivencia sin progresión

Población	N	Afinitor	Placebo	CRI (IC del 95%)	Valor de p
$N = 277$	$N = 139$				
Mediana de la supervivencia sin progresión, en meses (IC del 95%)					

Análisis principal

Todos los pacientes	416	4,9	1,9	0,33	< 0,001 ^a
(evaluación independiente, centralizada y enmascarada)	(4,0; 5,5)	(1,8; 1,9)	(0,25; 0,43)		

Análisis complementarios o de sensibilidad

Todos los pacientes	416	5,5	1,9	0,32	< 0,001 ^a
---------------------	-----	-----	-----	------	----------------------

^a Prueba del orden logarítmico (*log-rank*), estratificada según la puntuación pronóstica. ^b Prueba del orden logarítmico (*log-rank*) unilateral, no estratificada.

Las tasas de SSP a los seis meses fueron del 36% en el grupo de Afinitor y del 9% en el del placebo.

Se observaron respuestas tumorales objetivas confirmadas en 5 pacientes (2%) del grupo de Afinitor y ninguno del grupo del placebo. Por lo tanto, el mejor resultado de la SSP corresponde fundamentalmente a pacientes con estabilización de la enfermedad (que representaron el 67% de las personas que recibieron Afinitor).

Los resultados finales de la SG mostraron una tendencia favorable a Afinitor, si bien la diferencia entre ambos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (CRI:

0,90, IC del 95%: 0,71-1,14; $p = 0,183$). En el grupo del placebo, 111 de los 139 pacientes (79,9%) pasaron a recibir Afinitor sin enmascaramiento tras comprobarse la progresión de la enfermedad, y ello puede haber dificultado la detección de cualquier diferencia en materia de supervivencia global que guardara relación con el tratamiento. La valoración de los síntomas relacionados con la enfermedad reveló una fuerte tendencia hacia una mejor calidad de vida en el grupo de Afinitor (CRI: 0,75; IC del 95%: 0,53-1,06; $p = 0,053$).

Complejo de esclerosis tuberosa (CET) con epilepsia refractaria

El estudio multicéntrico aleatorizado de fase III EXIST-3 (CRAD001M2304), con doble enmascaramiento y tres grupos paralelos, comparó Afinitor en comprimidos dispersables con respecto a un placebo en pacientes con CET y epilepsia refractaria. Los pacientes estaban siendo tratados simultáneamente con dosis estables de 1 a 3 antiepilépticos antes de la inclusión en el estudio. El estudio comprendió tres fases: una fase de observación inicial de 8 semanas, una fase de tratamiento principal de 18 semanas, con doble enmascaramiento y comparación con placebo (esta fase abarcó un período de ajuste de la dosis y otro de mantenimiento) y una fase de extensión de ≥ 48 semanas en la que todos los pacientes recibieron everolimus.

En el estudio se analizaron de forma independiente dos criterios de valoración principales diferentes: 1) la reducción porcentual en la frecuencia de las convulsiones con respecto al inicio durante el período de mantenimiento de la fase principal y 2) la tasa de respuesta, definida como una reducción mínima del 50% en la frecuencia de las convulsiones con respecto al inicio durante el período de mantenimiento de la fase principal.

Los criterios de valoración secundarios fueron la ausencia de convulsiones, la proporción de pacientes con una reducción del 25% o más en la frecuencia de las convulsiones con respecto al inicio, la distribución de las reducciones en la frecuencia de las convulsiones con respecto al inicio ($\leq -25\%$, $> -25\%$ a $< 25\%$; $\geq 25\%$ a $< 50\%$; $\geq 50\%$ a $< 75\%$; $\geq 75\%$ a $< 100\%$; 100%), la evaluación a largo plazo de la frecuencia de las convulsiones y la calidad de vida general.

En total, 366 pacientes con CET y epilepsia refractaria fueron asignados aleatoriamente en una proporción aproximada de 1:1,09:1 a los tres grupos: el primero ($n = 117$) recibió Afinitor con un intervalo de concentraciones mínimas bajo (CMB, 3-7 ng/ml); el segundo ($n = 130$), Afinitor con un intervalo de concentraciones mínimas alto (CMA, 9-15 ng/ml), y el tercero (n

$= 119$), un placebo, siempre de forma adicional al tratamiento simultáneo con antiepilépticos que estuviera recibiendo cada paciente. La mediana de la edad era de 10,1 años (intervalo:

2,2-56,3; 28,4% < 6 años, 30,9% 6 a < 12 años, 22,4% 12 a < 18 años y 18,3% > 18 años); el

51,9% eran varones y el 64,8% eran de raza blanca. La mediana de la duración del tratamiento fue de 18 semanas para los tres grupos en la fase principal y de 90 semanas cuando se tienen en cuenta las fases principal y de extensión.

En el momento inicial, el 19,4% presentaba epilepsia focal con conservación de la conciencia (síntomas sensoriales confirmados por electroencefalograma [EEG] o síntomas motores), el 45,1% presentaba epilepsia focal con afectación de la conciencia (síntomas principalmente no motores), el 69,1% presentaba epilepsia focal motora y el 1,6%, epilepsia generalizada primaria (previamente confirmada por EEG). La mediana de la frecuencia de convulsiones inicial en los grupos de Afinitor CMB, Afinitor CMA y placebo era, respectivamente, de 35, 38 y 42 convulsiones cada 28 días. La mayoría de los pacientes (67%) no había respondido a cinco o más antiepilépticos antes del estudio; un 41,0% tomaba dos antiepilépticos durante el estudio, y un 47,8% tomaba tres o más. Los datos iniciales reflejaban un retraso mental leve a moderado en los pacientes de 6 a 18 años de edad (puntuaciones de 60 a 70 en los siguientes ámbitos: índice compuesto de comportamiento adaptativo y comunicación; habilidades de la vida diaria; socialización).

El estudio satisfizo sus objetivos primarios en cuanto a la tasa de respuesta en la frecuencia de convulsiones (según la recomendación de la EMA) y a la reducción porcentual de dicha frecuencia (según la recomendación de la FDA) en los dos grupos que recibieron everolimus — con diferentes intervalos de concentraciones mínimas— y antiepilépticos con respecto al grupo que recibió placebo y antiepilépticos.

Se observó un efecto coincidente del everolimus respecto a los criterios de eficacia principales en todos los subgrupos correspondientes a categorías de edad, sexo, raza y origen étnico, tipo de convulsiones, frecuencia de convulsiones iniciales, número y nombre de antiepilépticos coadministrados y características del CET (angiomolipoma, ASCG, estado de la tuberosidad cortical).

- <Criterio de valoración principal n.º 1>: reducción porcentual en la frecuencia de las convulsiones respecto al inicio

La mediana de la reducción porcentual en la frecuencia de las convulsiones respecto al inicio fue del 29,3% (IC del 95%: 18,8-41,9) en el grupo de Afinitor CMB ($p = 0,003$), del 39,6% (IC del 95%: 35,0-48,7) en el grupo de Afinitor CMA ($p < 0,001$) y del 14,9% (IC del 95%: 0,1-21,7) en el grupo del placebo (Tabla 11).

Tabla 11 *EXIST-3: reducción porcentual en la frecuencia de las convulsiones respecto al inicio*

Everolimus		Placebo	
Objetivo CMB	Objetivo CMA		
de 3-7 ng/ml	de 9-15 ng/ml		
N = 117	N = 130	N = 119	
Reducción porcentual desde el inicio hasta la fase principal			
(mantenimiento ^a)			
n	117	130	119
Media (desviación estándar)	18,00 (62,853)	34,22 (51,857)	4,71 (54,115)
Mediana	29,29	39,55	14,86
Mín; Máx	-289,0; 100,0	-233,3; 100,0	-257,6; 100,0
IC del 95% de la mediana ^b	18,82; 41,88	35,03; 48,74	0,11; 21,71
Valor de p para la superioridad	0,003	<0,001	

respecto al placebo^c

Significación	estadística	según	el	Sí	Sí
procedimiento de Bonferroni-Holm ^d					

^a Si el paciente dejó de recibir el tratamiento antes de comenzar el período de mantenimiento, se utiliza el período de ajuste de la dosis. ^b IC del 95% de la mediana basada en percentiles del muestreo por reposición (bootstrap). ^c Valores de *p* derivados de un análisis de la covarianza por posición ordinal con la frecuencia de convulsiones inicial como covariable y estratificación por subgrupos de edad. ^d Tasa de error unilateral por familias del 2,5%.

• <Criterio de valoración principal n.º 2>: tasa de respuesta, definida como una reducción de al menos un 50% en la frecuencia de las convulsiones con respecto al inicio

La tasa de respuesta, definida como una reducción de al menos un 50% en la frecuencia de las convulsiones con respecto al inicio, fue del 28,2% (IC del 95%: 20,3-37,3) en el grupo de Afinitor CMB (*p* = 0,008), del 40,0% (IC del 95%: 31,5-49,0) en el grupo de Afinitor CMA (*p* < 0,001) y del 15,1% (IC del 95%: 9,2-22,8) en el grupo del placebo (Tabla 12).

Tabla 12 *EXIST-3: tasa de respuesta en la frecuencia de las convulsiones*

Everolimus		Placebo		Objetivo	CMB	Objetivo	CMA
de 3-7 ng/ml	de 9-15 ng/ml	de 3-7 ng/ml	de 9-15 ng/ml	Estadístico	<i>N</i> = 117	<i>N</i> = 130	<i>N</i> =

119

Pacientes que respondieron: *n* (%) 33 (28,2) 52 (40,0) 18 (15,1) Tasa de respuesta (IC del 95%)^a 20,3; 37,3 31,5; 49,0 9,2; 22,8

Everolimus		Placebo		Objetivo	CMB	Objetivo	CMA
de 3-7 ng/ml	de 9-15 ng/ml	de 3-7 ng/ml	de 9-15 ng/ml	Estadístico	<i>N</i> = 117	<i>N</i> = 130	<i>N</i>

119

Cociente de posibilidades (odds ratio, respecto al 2,21 3,93 placebo)^b

IC del 95% 1,16; 4,20 2,10; 7,32

Valor de <i>p</i> (frente al placebo) ^c	0,008	<0,001	Significación
estadística según el procedimiento	Sí	de Bonferroni-	alm ^d
Pacientes que no respondieron: n (%)		84 (71,8)	78 (60,0)
			101 (84,9)

^a IC del 95% exacto obtenido por el método de Clopper-Pearson. ^b Cociente de posibilidades e IC del 95% de este obtenidos por regresión logística estratificada por subgrupos de edad. Un cociente de posibilidades superior a 1 es favorable al grupo del everolimus. ^c Valores de *p* calculados a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel con estratificación por subgrupos de edad.

^d Tasa de error unilateral por familias del 2,5%.

Los resultados respecto a ambos criterios de valoración principales fueron coincidentes. Según los modelos aplicados, una duplicación de la C_{mín} normalizada respecto al tiempo (NT) se asoció aproximadamente con una duplicación de la probabilidad de una respuesta en la frecuencia de las convulsiones (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA, subapartado «Farmacodinámica y relaciones entre exposición y respuesta»).

El porcentaje acumulado de pacientes con reducción de la frecuencia de las convulsiones (variación < 0% respecto a la frecuencia inicial) durante la fase de mantenimiento fue sistemáticamente mayor en los grupos de Afinitor CMB y CMA que en el grupo del placebo. La tasa de ausencia de convulsiones (porcentaje de pacientes que durante el período de mantenimiento de la fase principal no presentaron convulsiones) fue del 5,1% (IC del 95%: 1,9-10,8) y del 3,8% (IC del 95: 1,3-8,7) en los grupos de Afinitor CMB y CMA respectivamente, frente al 0,8% (IC del 95%: 0,0-4,6) en el grupo del placebo.

La proporción de pacientes que experimentó una reducción de al menos un 25% en la frecuencia de las convulsiones con respecto al inicio fue del 52,1% (IC del 95%: 42,7-61,5 en el grupo de Afinitor CMB y del 70,0% (IC del 95%: 61,3-77,7) en el grupo de Afinitor

CMA, frente a un 37,8% (IC del 95%: 29,1-47,2) en el grupo del placebo.

En todas las categorías de respuesta (la distribución de las reducciones en la frecuencia de las convulsiones con respecto al inicio (≤-25%, >-25% a <25%; ≥25% a <50%; ≥50% a <75%; ≥75% a <100%; 100%), la proporción de pacientes que respondieron fue superior en los grupos de everolimus CMB y CMA que en el del placebo. Además, en el grupo del placebo el número de pacientes que sufrió una exacerbación en la frecuencia de las convulsiones fue aproximadamente dos veces mayor que en los grupos de everolimus CMB y CMA.

El tratamiento con everolimus se asoció tanto a mejores tasas de respuesta como a una mayor reducción porcentual en la frecuencia de las convulsiones con respecto al placebo en todas las categorías de edad (<6 años, 6 a <12 años, 12 a <18 años y ≥18 años) (Tabla 13) y con independencia del número de antiepilépticos administrados simultáneamente.

Tabla 13 *EXIST-3: tasa de respuesta y reducción porcentual en la frecuencia de las convulsiones respecto al inicio, por edades*

Everolimus		Placebo	
Objetivo	CMB	Objetivo	CMA
de 3-7 ng/ml		de	9-15 ng/ml

Categoría de edad	N = 117	N = 130	N = 119
<6 años	n = 33	n = 37	n = 34
Tasa de respuesta (IC del 95%) ^a	30,3 (15,6; 48,7)	59,5 (42,1; 75,2)	17,6 (6,8; 34,5)
Mediana de la reducción porcentual respecto al inicio (IC del 95%) ^b	29,29 (13,43; 46,30)	54,65 (43,53; 73,11)	12,27 (-10,12; 24,77)
6 a <12 años	n = 37	n = 39	n = 37
Tasa de respuesta (IC del 95%) ^a	29,7 (15,9; 47,0)	28,2 (15,0; 44,9)	10,8 (3,0; 25,4)
Mediana de la reducción porcentual respecto al inicio (IC del 95%) ^b	32,92 (3,11; 44,14)	34,68 (26,10; 43,74)	6,03 (-8,81; 26,75)
12 a <18 años	n = 26	n = 31	n = 25
Tasa de respuesta (IC del 95%) ^a	23,1 (9,0; 36,1)	32,3 (16,7; 51,4)	16,0 (4,5; 36,1)
Mediana de la reducción porcentual respecto al inicio (IC del 95%) ^b	30,75 (15,91; 44,22)	35,17 (22,46; 48,97)	22,46 (-5,50; 38,46)
≥18 años	n = 21	n = 23	n = 23
Tasa de respuesta (IC del 95%) ^a	28,6 (11,3; 38,8)	39,1 (19,7; 61,5)	17,4 (5,0; 38,8)

Mediana de la reducción porcentual respecto al inicio (IC del 95%) ^b	21,86 48,48)	(-5,37; 35,90 56,61)	(16,84; 17,54 38,40)	lesiones cutáneas al inicio y el 44,1% mostraba lesiones significativas de ASCG (es decir, tenía como mínimo un ASCG ≥1 cm de diámetro mayor). La mediana de la duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 48,1 semanas (intervalo: 2-115) en los pacientes del grupo de Afinitor y de 45,0 semanas (intervalo: 9-115) en los que recibieron el placebo. Los resultados indicaron que Afinitor fue superior al placebo en cuanto al criterio principal de valoración, esto es, la mejor respuesta global del angiomiolipoma ($p < 0,0001$); la diferencia observada fue clínicamente importante y estadísticamente significativa. La mejor tasa global de respuesta fue del 41,8% (IC del 95%: 30,8-53,4) en el grupo de Afinitor y del 0% (IC del 95%: 0,0-9,0) en el del placebo (véase la Tabla 14).
^a IC del 95% exacto obtenido con el método de Clopper-Pearson.				
^b IC del 95% de la mediana basada en percentiles del muestreo por reposición (bootstrap).				
Al final de la fase principal, la calidad de vida general (medida por la puntuación total de calidad de vida en el cuestionario de epilepsia infantil [QOLCE], el cuestionario de calidad de vida en adolescentes con epilepsia [QOLIE-AD-48] y el cuestionario de calidad de vida en pacientes con epilepsia [QOLIE-31]) se conservó en los dos grupos que recibieron Afinitor con respecto al grupo que recibió placebo.				
La reducción de la frecuencia de las convulsiones persistió durante el período de evaluación, que fue de alrededor de 2 años. Según un análisis de sensibilidad en el que se consideró no respondedores a aquellos pacientes a los que se les retiró el everolimus antes de tiempo, se observaron tasas de respuesta del 38,8% (IC del 95%: 33,7; 44,1) y del 41,0% (IC del 95%: 34,6; 47,7) en las semanas 54 y 102, respectivamente.				
CET asociado a angiomiolipoma renal				
En el estudio multicéntrico de fase III EXIST-2 (CRAD001M2302), aleatorizado y con doble enmascaramiento, se comparó Afinitor con un placebo en pacientes con CET asociado a angiomiolipoma ($n = 113$) o con linfangioleiomiomatosis (LAM) esporádica asociada a un angiomiolipoma ($n = 5$). Se repartió aleatoriamente a los pacientes (en proporción 2:1) para recibir Afinitor en comprimidos o el correspondiente placebo. Para participar en el estudio se exigió la presencia de al menos un angiomiolipoma con diámetro máximo igual o superior a 3 cm, determinada mediante tomografía computadorizada o resonancia magnética (según la evaluación local de los datos radiológicos).				
El criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta del angiomiolipoma según una evaluación centralizada e independiente de los datos radiológicos. El análisis se estratificó según el uso o no de antiepilépticos inductores de enzimas (AEIE) en el momento de la aleatorización.				
Los criterios de valoración secundarios más importantes fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma y la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas.				
En total, se aleatorizaron 118 pacientes: 79 asignados al grupo que recibió 10 mg de Afinitor al día y 39 asignados al grupo del placebo. Ambos grupos terapéuticos estaban equilibrados en cuanto a las características demográficas y nosológicas iniciales y los antecedentes de tratamientos antiangiomiolipómicos. La mediana de la edad era de 31 años (intervalo: 18-61; el 46,6% tenían menos de 30 años en el momento de su inclusión en el estudio), el 33,9% eran varones y el 89,0% eran de raza blanca. De los pacientes incluidos en el estudio, el 83,1% presentaba angiomiolipomas ≥4 cm (el 28,8% presentaba angiomiolipomas ≥8 cm), el 78,0% presentaba angiomiolipomas bilaterales y el 39,0% había sido sometido a una nefrectomía o una embolización renal; el 96,6% tenía				

Una vez que se reconoció que el tratamiento con everolimus era superior al placebo, se **final⁴**

permitió que los pacientes inicialmente tratados con el placebo recibieran everolimus en caso de progresión del angiomiolipoma. En el momento del análisis final (4 años después de asignar aleatoriamente al último paciente), la mediana de la duración de la exposición al everolimus era de 204,1 semanas (intervalo: 2-278). La mejor tasa global de respuesta del angiomiolipoma había aumentado al 58,0% (IC del 95%: 48,3-67,3) con una tasa de enfermedad estable del 30,4%.

Entre los pacientes tratados con everolimus durante el estudio no se notificó ningún caso de nefrectomía relacionada con un angiomiolipoma y solo se notificó un caso de embolización renal.

Afinitor

Tabla 14 *EXIST-2: respuesta del angiomiolipoma*

Análisis		principal³	
Análisis			
Afinitor		Placebo	Valor de
p			
N = 79		N = 39	N = 112
Tasa de respuesta del	41,8	0	<0,0001
angiomiolipoma ^{1,2} , %			58,0

IC del 95%	(30,8; 53,4)	(0,0;	(48,3; 67,3)
r respuesta global del angiomi		9,0)	
Respuesta	41,8	0	58,0
Enfermedad estable	40,5	79,5	30,4
Progresión	1,3	5,1	0,9
No valorable	16,5	15,4	10,7

¹ Según la evaluación independiente y centralizada de los datos radiológicos.

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

³ Análisis principal del período con doble enmascaramiento.

⁴ En el análisis final se incluyen los pacientes procedentes del grupo de placebo; la mediana de duración de la exposición al everolimus fue de 204,1 semanas.

En el análisis principal de la eficacia se observaron efectos terapéuticos concordantes (que variaban entre el 31% y el 63% de los pacientes que presentaban respuesta en el grupo de Afinitor frente al 0% del grupo del placebo) en todos los subgrupos evaluados (p. ej., uso de AEIE frente a no uso de AEIE, sexo biológico, <30 años y ≥ 30 años y raza).

En el análisis principal, la reducción del volumen del angiomiolipoma se observó en el 95,5% de los pacientes del grupo de Afinitor frente al 59,4% de los pacientes del grupo del placebo. En el análisis final, la reducción del volumen del angiomiolipoma mejoró con el tratamiento prolongado con Afinitor. En las semanas 12, 96 y 192 se observaron reducciones de volumen del 30% o más en un 75,0% (78/104), un 80,6% (79/98) y un 85,2% (52/61) de los pacientes tratados, respectivamente. Análogamente, en esas mismas semanas se observaron reducciones de volumen del 50% o más en un 44,2% (46/104), un 63,3% (62/98) y un 68,9% (42/61) de los pacientes tratados, respectivamente.

Afinitor se asoció a una prolongación clínicamente importante y estadísticamente significativa del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma (CRI: 0,08; IC del 95%: 0,020,37; $p < 0,0001$) en el análisis principal. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma fue de 11,4 meses en el grupo del placebo, y no se llegó a alcanzar en el de Afinitor. Se observó progresión en el 3,8% (3/79) de los pacientes del grupo de Afinitor, frente al 20,5% (8/39) de los del grupo del placebo. Las tasas estimadas de supervivencia sin progresión a los 6 meses fueron del 98,4% en el grupo de Afinitor y del 83,4% en el del placebo. En el momento del análisis final aún no se había alcanzado la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma. Se observó progresión del angiomiolipoma en el 14,3% de los pacientes (16/112). Las tasas de supervivencia sin progresión del angiomiolipoma estimadas a los 24 meses y a los 48 meses fueron del 91,6% (IC del 95%: 84,0%-95,7%) y 83,1% (IC del 95%: 73,4%-89,5%), respectivamente.

En el análisis principal, Afinitor también se asoció a mejoras clínica y estadísticamente significativas de la respuesta de las lesiones cutáneas ($p = 0,0002$), con tasas de respuesta del 26,0% (20/77) (IC del 95%: 16,6-37,2) en el grupo de Afinitor y del 0% (0/37) (IC del

95%: 0,0-9,5) en el grupo del placebo. En el análisis final, la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas aumentó al 68,2% (73/107) (IC del 95%: 58,5%-76,9%), con un paciente que presentó una respuesta clínica completa confirmada y ningún paciente con enfermedad progresiva como mejor respuesta.

En un análisis exploratorio de pacientes con CET asociado a angiomiolipoma que también presentaban un ASCG, la tasa de respuesta del ASCG (proporción de pacientes con reducción $\geq 50\%$ del tamaño de las lesiones con respecto al tamaño inicial en ausencia de progresión) fue del 10,3% (4/39) en el grupo del everolimus en el análisis principal (frente a

ninguna respuesta en los 13 pacientes con una lesión ASCG inicial que fueron aleatorizados al grupo del placebo) y aumentó al 48,0% (24/50) en el análisis final.

En el EXIST-2, 12 de los 16 pacientes evaluables para los cuales se determinó el volumen del angiomiolipoma hasta 1 año después de la interrupción del tratamiento con everolimus presentaron un aumento del volumen tumoral con respecto a la última determinación de dicho volumen efectuada antes de la interrupción, aunque el volumen del angiomiolipoma no fue mayor que el medido en la visita inicial. De esos 16 pacientes evaluables, 2 presentaron progresión angiomiolipómica —según la definición del protocolo— debido a hemorragia relacionada con el angiomiolipoma ($n = 1$) y aumento del volumen renal ($n = 1$). Estas observaciones indican que, en la mayoría de los pacientes, para lograr una reducción continuada y clínicamente significativa del volumen del angiomiolipoma es necesario no interrumpir el tratamiento.

CET asociado a ASCG

Estudio de fase III en pacientes con CET asociado a ASCG

En el estudio multicéntrico de fase III EXIST-1 (CRAD001M2301), aleatorizado y con doble enmascaramiento, se comparó Afinitor con un placebo en pacientes con CET asociado a ASCG, independientemente de la edad. Se repartió aleatoriamente a los pacientes (en proporción 2:1) para recibir Afinitor o el correspondiente placebo. Para participar en el estudio se exigió la presencia de al menos una lesión de ASCG $\geq 1,0$ cm en su diámetro mayor determinada mediante resonancia magnética (basada en la evaluación radiológica local). Se exigieron, asimismo, pruebas radiológicas seriadas de crecimiento del ASCG, presencia de una nueva lesión de ASCG de ≥ 1 cm en su diámetro mayor, o la aparición de hidrocefalia o empeoramiento de la existente.

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

Los criterios de valoración secundarios más importantes, por orden jerárquico de prueba estadística, fueron los siguientes: variación absoluta de la frecuencia de episodios convulsivos de cualquier tipo, objetivados mediante EEG de 24 horas, entre el inicio y la semana 24; tiempo transcurrido hasta la progresión del ASCG; y tasa de respuesta de las lesiones cutáneas. La tasa de respuesta del angiomiolipoma se evaluó con carácter de análisis exploratorio.

En total, se repartió aleatoriamente a 117 pacientes para recibir Afinitor ($N = 78$) o el placebo

($N = 39$). Ambos grupos terapéuticos estaban equilibrados con respecto a las características demográficas y nosológicas iniciales y a los antecedentes de tratamientos previos contra el ASCG. La mediana de la edad era de 9,5 años (intervalo: 0,8-26,6; el 69,2% tenían más de 3 y menos de 18 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio; el 17,1% tenían menos de 3 años en el momento de su inclusión en el estudio), el 57,3% eran varones y el 93,2% eran de raza blanca. De los pacientes incluidos en el estudio, el 79,5% tenían ASCG bilateral, el 42,7% tenían ≥ 2 lesiones significativas de ASCG, el 25,6% mostraban crecimiento caudal, el 9,4% presentaban signos de invasión parenquimatosa profunda, el 6,8% tenían signos radiológicos de hidrocefalia, el 6,8% tenían antecedentes de cirugía relacionada con el ASCG; el 94,0% presentaban lesiones cutáneas al inicio y el 37,6% tenían angiomiolipomas renales significativos (al menos un angiomiolipoma ≥ 1 cm en su diámetro mayor). La mediana de la duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 52,2 semanas (intervalo: 24-89) en los pacientes del grupo de Afinitor y de 46,6 semanas (intervalo: 14-88) en los que recibieron el placebo.

Los resultados mostraron la superioridad de Afinitor sobre el placebo respecto al criterio de valoración principal, esto es, la mejor respuesta global del ASCG ($p < 0,0001$). Las tasas de respuesta fueron del 34,6% (IC del 95%: 24,2-46,2) en el grupo de Afinitor y del 0% (IC del 95%: 0,0-9,0) en el del placebo (véase la Tabla 15). Además, los 8 pacientes del grupo del

Afinitor que presentaban inicialmente signos radiológicos de hidrocefalia presentaron una disminución del volumen ventricular.

Una vez que se reconoció que el tratamiento con everolimus era superior al placebo, se permitió que los pacientes tratados inicialmente con placebo recibieran everolimus en caso de progresión del ASCG. En todos los pacientes que recibieron una o más dosis de everolimus se realizó un seguimiento hasta la interrupción definitiva de la administración del fármaco o la finalización del estudio. En el momento del análisis final, la mediana de la duración de la exposición al everolimus en todos estos pacientes era de 204,9 semanas (intervalo: 8,1-253,7 semanas). La mejor respuesta global del ASCG había mejorado hasta un 57,7% (IC del 95%: 47,9-67,0) en el análisis final.

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

Tabla -15 *EXIST-1: respuesta del ASCG*

		Análisis principal ³		Análisis final ⁴	
Afinitor	Placebo	Valor de <i>p</i>	Afinitor		
<i>N</i> = 78	<i>N</i> = 39		<i>N</i> = 111		
Tasa de respuesta del ASCG ^{1,2}			34,6	0	<0,0001
(%)					5
IC del 95%			24,2; 46,2	0,0; 9,0	47,9; 67,
Mejor respuesta global del ASCG					
(%)					

Respuesta		34,6	0	57,7
Enfermedad estable		62,8	92,3	39,6
Progresión	0	7,7	0	
No valorable	2,6	0	2,7	

¹ Según la evaluación independiente y centralizada de los datos radiológicos.

² La respuesta de los ASCG se confirmó mediante una tomografía repetida. La respuesta se definió como: reducción $\geq 50\%$ de la suma del volumen del ASCG respecto al valor inicial, más ausencia de empeoramiento inequívoco de cualquier lesión nueva aparición o empeoramiento de la existente de ASCG no significativa, más ausencia de un nuevo ASCG de ≥ 1 cm de diámetro mayor, más ausencia de hidrocefalia de

³ Análisis principal del período con doble enmascaramiento.

⁴ En el análisis final se incluyen los pacientes procedentes del grupo de placebo; la mediana de duración de la exposición al everolimus fue de 204,9 semanas.

En el análisis principal de la eficacia se observaron efectos terapéuticos concordantes en todos los subgrupos evaluados (p. ej., uso de AEIE frente a no uso de AEIE, sexo biológico y edad [<3 años, 3 a <18 años, y ≥ 18 años]) que variaban entre el 23% y el 52% de pacientes que respondieron en el grupo de Afinitor frente al 0% de pacientes en el grupo del placebo. Durante el periodo con doble enmascaramiento, en las 12 primeras semanas de tratamiento con Afinitor ya se apreció una reducción del volumen del ASCG: el 29,7% de los pacientes (22 de 74) presentaban reducciones de volumen del 50% o más y el 73,0% (54 de 74), reducciones del 30% o más. En la semana 24 se observó un mantenimiento de esa reducción: el 41,9% de los pacientes (31 de 74) presentaban reducciones de volumen del 50% o más, y el 78,4% (58 de 74), reducciones del 30% o más.

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

El análisis del primer criterio secundario clave, a saber, la variación en la frecuencia de las convulsiones, no fue concluyente.

En ninguno de los grupos de tratamiento se alcanzó la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del ASCG según la evaluación centralizada de los datos radiológicos. Solo se observó progresión de la enfermedad en el grupo del placebo (15,4%; valor de p no ajustado = 0,0002). Las tasas estimadas de supervivencia sin progresión a los 6 meses fueron del 100% en el grupo de Afinitor y del 85,7% en el del placebo. El seguimiento prolongado de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del everolimus y de los que, procediendo del grupo del placebo, pasaron a recibir everolimus, mostró que las respuestas eran sostenidas en el tiempo.

Se observaron beneficios clínicos adicionales de Afinitor, como reducciones en la gravedad de las lesiones cutáneas y en el tamaño del angiomiolipoma renal.

En el momento del análisis principal, Afinitor se asoció a mejoras clínicamente significativas de la respuesta de las lesiones cutáneas (valor de p no ajustado = 0,0004), con tasas de respuesta del 41,7% (IC del 95%: 30,2-53,9) en el grupo de Afinitor y del 10,5% (IC del 95%: 2,9-24,8) en el grupo del placebo. En el momento del análisis final, la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas aumentó al 58,1% (IC del 95%: 48,1-67,7).

En el momento del análisis principal, solo se observaron respuestas del angiomiolipoma en

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

Estudio de fase II en pacientes con CET asociado a ASCG

El estudio prospectivo de fase II CRAD001C2485, sin enmascaramiento, se llevó a cabo para evaluar la seguridad y la eficacia de Afinitor en pacientes con ASCG. Para la inclusión en el estudio se exigían pruebas radiológicas seriadas de crecimiento del ASCG.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la variación del volumen del ASCG durante la fase principal de tratamiento de 6 meses, determinada mediante una evaluación independiente y centralizada de los datos radiológicos. Tras dicha fase, los pacientes podían pasar a la fase de extensión del tratamiento, en la que se evaluaba el volumen del ASCG cada 6 meses.

En total, recibieron tratamiento con Afinitor 28 pacientes, cuya mediana de edad era de 11 años (intervalo: 3-34 años); un 61% eran varones y el 86%, de raza blanca. Trece pacientes (46%) presentaban un ASCG secundario de menor tamaño, que en 12 de ellos se situaba en el ventrículo contralateral. La duración mediana de la exposición fue de 67,8 meses (intervalo: 4,7-83,2 meses).

Afinitor se asoció a una reducción clínicamente importante y estadísticamente significativa del volumen del ASCG primario a los 6 meses respecto al volumen inicial (mediana de la reducción = $0,80 \text{ cm}^3$; IC del 95%: 0,4-1,2; $n = 28$; $p < 0,001$). La disminución del volumen del tumor fue más rápida durante los 3 primeros meses de tratamiento, y la respuesta se mantuvo en las evaluaciones ulteriores. Ningún paciente presentó lesiones nuevas, empeoramiento de la hidrocefalia ni aumento de la presión intracraneal, y en ninguno hubo que recurrir a la resección quirúrgica ni a otros tratamientos del ASCG. El análisis principal se basó en los siguientes datos:

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

Un paciente satisfizo el criterio preestablecido de éxito terapéutico (reducción del volumen del ASCG superior al 75%) y se le retiró temporalmente el tratamiento del ensayo, pero en la siguiente evaluación, al cabo de 4,5 meses, se constató que el ASCG había vuelto a crecer y se reanudó el tratamiento.

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

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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

El everolimus parece agravar espontáneamente las enfermedades de fondo (miocarditis crónica en las ratas, infección en el plasma y el corazón por el virus de Cocksackie en los monos, coccidiosis del tubo digestivo en los cerdos enanos, 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 los estudios de toxicidad en crías de rata con diferentes dosis, siendo la más baja de 0,15 mg/kg/d, las manifestaciones de toxicidad sistémica comprendieron la reducción de la ganancia ponderal y del consumo de alimentos, y el retraso en el logro de algunos hitos del desarrollo para 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 las crías), parece que no existe una diferencia significativa entre las crías y los animales adultos en materia de sensibilidad a los efectos adversos del everolimus con dosis de entre 0,5 y 5 mg/kg al día. No se observaron signos de toxicidad relevantes en crías de mono con dosis de hasta 0,5 mg/kg/d durante 4 semanas.

Los estudios de genotoxicidad en los que se usaron criterios de genotoxicidad pertinentes no revelaron indicios de actividad clastógena ni mutágena. La administración de everolimus durante un período de hasta 2 años a ratones y ratas tampoco reveló indicios de poder cancerígeno, incluso cuando se utilizaron las dosis más elevadas que dieron lugar a una exposición 3,9 mayor o 0,2 veces menor, respectivamente, que la exposición clínica estimada para una dosis de 10 mg.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Se desconoce el grado de absorción del everolimus a través de la exposición tópica. Por consiguiente, se aconseja a los cuidadores que eviten el contacto con las suspensiones de Afinitor en comprimidos o comprimidos dispersables. Lávese bien las manos antes y después de preparar cualquiera de estas suspensiones.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2023.