



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **3909**

BUENOS AIRES, **06 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021714-09-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AFINITOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5mg – 10mg, aprobada por Certificado N° 55.219.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 172 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

LA  
CS  
M  
A



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N°

3309

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AFINITOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5mg – 10mg, aprobada por Certificado N° 55.219 y Disposición N° 5275/09, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 37 a 57, 58 a 78 y 79 a 99.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5275/09 los prospectos autorizados por las fojas 37 a 57, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.219 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

RA  
OS



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

3909

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021714-09-3

DISPOSICION N°

js

3909

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3909** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.219 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AFINITOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5mg – 10mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5275/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005955-09-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5275/09.-	Prospectos de fs. 37 a 57, 58 a 78 y 79 a 99, corresponde desglosar de fs. 37 a 57.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

RA  
CZ  
Y  
A



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma  
NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.219 en la Ciudad  
de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010

06 JUL 2010

Expediente N° 1-0047-0000-021714-09-3

DISPOSICIÓN N°

3909

js

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RA  
CZ  
A

30 0 0

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**AFINITOR®  
EVEROLIMUS**

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA SUIZA

**FORMULA**

Cada comprimido de Afinitor® 5 mg contiene:

Everolimus..... 5 mg

Excipientes: butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, lactosa monohidratada, hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidona, lactosa anhidra..... c.s.

Cada comprimido de Afinitor® 10 mg contiene:

Everolimus..... 10 mg

Excipientes: butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, lactosa monohidratada, hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidona, lactosa anhidra..... c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor de la protein quinasa. Cód. ATC: L01X E10

**INDICACIONES**

Afinitor® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES****Modo de acción**

El everolimus es un inhibidor de la transducción de señales que actúa sobre mTOR (el blanco de rapamicina en los mamíferos) y más concretamente sobre mTORC1 (complejo 1 de la diana de rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina quinasa clave que desempeña una función central en la regulación del crecimiento, la proliferación y la supervivencia celulares. La regulación de la transducción de señales a través de mTORC1 es compleja, pues depende de mitógenos, de factores de crecimiento y de la disponibilidad de energía y de nutrientes. mTORC1 es un regulador esencial de la síntesis global de proteínas en las últimas etapas del sistema de PI3K/AKT, que está desregulado en la mayoría de las neoplasias malignas humanas. Dada la conocida actividad de mTORC1, se ha visto que su inhibición por parte de everolimus reduce la proliferación celular, la glucólisis y la angiogénesis en tumores sólidos *in vivo*, tanto mediante una actividad celular antineoplásica directa como mediante la inhibición del estroma tumoral.

**Propiedades farmacodinámicas**

El everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (el blanco de rapamicina en los mamíferos) y más específicamente del complejo de transducción de señales mTOR-Raptor (mTORC1). mTOR es una serina-treonina-quinasa clave en la cascada de transducción de señales de PI3K/AKT que, como se sabe, está desregulada en la mayoría de las neoplasias malignas humanas. El everolimus ejerce su actividad mediante una interacción de gran

- 1 -

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



3909

ORIGINAL

afinidad con el receptor intracelular FKBP12. El complejo FKBP12-everolimus se fija a mTORC1 e inhibe su capacidad transductora de señales. La transducción de señales a través de mTORC1 se efectúa por medio de la modulación de la fosforilación de efectores consecutivos en la serie, entre cuyos componentes mejor caracterizados figuran los reguladores de la traducción de proteínas S6K1 (quinasa 1 de la proteína ribosómica S6) y 4E-BP (proteína de fijación al factor de elongación 4E en los eucariontes). El desmantelamiento de la función de S6K1 y de 4E-BP1, como resultado de la inhibición de mTORC1, interfiere la traducción de los ARNm codificadores de proteínas que son esenciales para la regulación del ciclo celular, la glucólisis y la adaptación a condiciones de baja concentración de oxígeno (hipoxia). Ello inhibe el crecimiento del tumor y la expresión de factores que se inducen en condiciones de hipoxia (como el factor de transcripción HIF-1) y esto último a su vez redundante en una menor expresión de factores implicados en la potenciación de procesos angiogénicos tumorales (como el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF). El everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y la proliferación de células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y de las células del músculo liso de la pared de los vasos sanguíneos. En consonancia con la función reguladora primaria que ejerce mTORC1, se ha visto que el everolimus reduce la proliferación de células tumorales, la glucólisis y la angiogénesis en los tumores sólidos *in vivo* y de esa forma ofrece dos modos independientes de inhibición del crecimiento tumoral: una actividad antineoplásica directa en las células y una inhibición del estroma tumoral.

#### Ensayos clínicos

Se llevó a cabo un estudio de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego y comparativo de Afinitor® (10 mg/día) con placebo (más un tratamiento óptimo de apoyo en cualquiera de los dos casos) en pacientes con carcinoma renal metastásico con progresión tumoral al tratamiento previo con un VEGFR-TKI (inhibidor del dominio con actividad tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), como sunitinib, sorafenib (o ambos fármacos). También se admitieron pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab e interferón  $\alpha$ . Se clasificó a los pacientes en estratos o grupos según el riesgo pronóstico del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (grupos de riesgo elevado, moderado o reducido) y el tratamiento antineoplásico anterior (1 ó 2 VEGFR-TKI previos).

El criterio principal de valoración fue la sobrevida libre de progresión, documentada según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) y evaluada mediante un examen centralizado, independiente y ciego. Los criterios secundarios de valoración fueron la inocuidad, la tasa objetiva de respuesta tumoral, la sobrevida global, los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida. Cuando los estudios radiológicos indicaban que había progresión, el investigador podía revelar a los pacientes el tratamiento recibido, entonces los del grupo del placebo podían recibir Afinitor® (10 mg/día) sin ser tratamiento ciego. El Comité Independiente de Vigilancia de Datos (CIVD) recomendó la finalización de este ensayo en el momento de realizar el segundo análisis interino por haberse cumplido el criterio principal de valoración.

Unos 416 pacientes en total fueron repartidos aleatoriamente en dos grupos para recibir Afinitor® ( $n=277$ ) o placebo ( $n=139$ ). Las características demográficas estaban debidamente equilibradas (edad mediana de los grupos de sujetos 61 años [entre 27 y 85 años], sexo [masculino en un 77%], raza blanca en un 88%, 74% tenía un tratamiento previo con VEGFR-TK).

Los resultados del análisis interino preplanificado indicaron que Afinitor® era superior al placebo en lo referente al criterio principal de valoración de sobrevida libre de



ORIGINAL

progresión, al producir una reducción estadísticamente significativa del 67% en el riesgo de progresión o muerte (ver la tabla 1 y la figura 1).

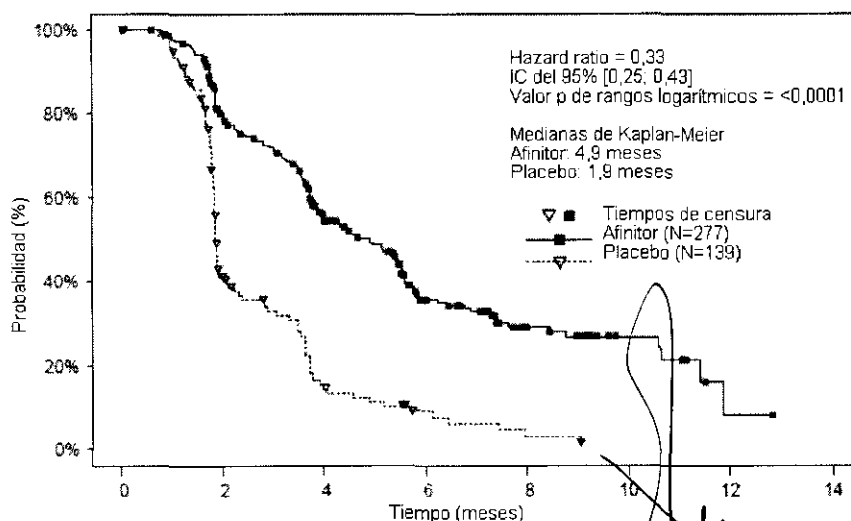
**Tabla 1** Resultados de sobrevida sin progresión

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

<sup>a</sup> Log-rank test estratificada por puntaje pronóstico

<sup>b</sup> Log-rank test no estratificado unilateral

**Figura 1** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión





3909

**ORIGINAL**

La sobrevida libre de progresión a 6 meses fue del 36% con Afinitor® comparada con 9% en la rama placebo.

Se observaron respuestas tumorales, objetivas y confirmadas en 5 pacientes (2%) del grupo de Afinitor® y en ninguno del grupo del placebo. Por lo tanto, la sobrevida libre de progresión es un reflejo de lo que ocurre en la población cuya enfermedad se ha vuelto estable (que viene a ser el 67% del grupo tratado con Afinitor®).

No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa con relación al tratamiento en la sobrevida global, pero sí una tendencia a favor de Afinitor® (HR 0,82; 95% CI: 0,57 a 1,17;  $p=0,137$ ). El cambio por Afinitor® al romper el ciego tras comprobarse la progresión de la enfermedad en el grupo del placebo funcionó como confundidor para la detección de cualquier posible diferencia vinculada al tratamiento en la sobrevida global.

Se observó una tendencia evidente en mejoría de la calidad de vida entre aquellos pacientes que recibieron Afinitor®, medida en síntomas relacionados con la enfermedad (HR 0,75; 95% CI: 0,53 a 1,06 ;  $p=0,053$ ).

**Farmacocinética***Absorción*

En los pacientes con tumores sólidos avanzados, las concentraciones pico de everolimus se alcanzan 1 ó 2 horas después de la administración de dosis orales de entre 5 y 70 mg de fármaco en ayunas o tras un refrigerio exento de grasas. La  $C_{máx}$  es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg, tanto en las pautas diarias como en las semanales. A partir de los 20 mg/semana, el aumento de  $C_{máx}$  es menor que el proporcional de la dosis, a pesar de que el AUC es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 70 mg.

Efecto de los alimentos: en sujetos sanos, las comidas ricas en grasas redujeron la exposición sistémica a Afinitor® (medido por AUC) en un 22% y la concentración plasmática pico en un 54%. Las comidas pobres en grasas redujeron el AUC un 32% y la  $C_{máx}$  un 42%. La comida, sin embargo, no tuvo un efecto aparente sobre el perfil concentración – tiempo durante la fase post absorción.

*Distribución*

El cociente sangre/plasma de everolimus, que es concentración dependiente en el intervalo de 5 a 5000 ng/mL, varía entre el 17% y el 73%. La cantidad de everolimus confinada en el plasma es de un 20% en los pacientes cancerosos que toman Afinitor® en dosis de 10 mg/día. La unión a proteínas plasmáticas es de un 74% en los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia hepática moderada.

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

*Metabolismo*

El everolimus es un sustrato del CYP3A4 y de la glucoproteína P (PgP). Luego de la administración oral, es el componente principal en la circulación sanguínea. Se han detectado seis importantes metabolitos de everolimus en la sangre humana, a saber: tres metabolitos monohidroxilados, dos productos de hidrólisis cíclica y un conjugado fosfatidilcolínico de everolimus. Estos metabolitos se habían identificado en las especies animales de los estudios de toxicidad, y su actividad era casi cien veces menor que la del

propio everolimus. Por consiguiente, se considera que la mayor parte de la actividad farmacológica corresponde al compuesto inalterado.

#### *Excreción*

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

#### **Farmacocinética en el estado de equilibrio**

Tras la administración diaria o semanal de everolimus a pacientes con tumores sólidos avanzados, el  $AUC_{0-t}$  de equilibrio fue proporcional a la dosis tanto en la gama de concentraciones de 5 a 10 mg con la pauta diaria como en la de 5 a 70 mg con la semanal. Con la pauta diaria, el estado de equilibrio se alcanzó en dos semanas. La  $C_{m\acute{a}x}$  es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg en las pautas diaria y semanal, pero cuando las dosis son iguales o superiores a 20 mg/semana, la  $C_{m\acute{a}x}$  aumenta de forma menos proporcional a la dosis y se detecta 1 ó 2 horas ( $t_{m\acute{a}x}$ ) después de la administración. En el estado de equilibrio y con la pauta diaria, se observó una correlación significativa entre el  $AUC_{0-t}$  y la concentración mínima anterior a la dosis. La vida media de eliminación de everolimus es aproximadamente igual a 30 horas.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

El AUC media de everolimus en 8 sujetos aquejados de insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) fue el doble del hallado en 8 sujetos de función hepática normal. El AUC se correlacionaba de forma positiva con la concentración sérica de bilirrubina y con la prolongación del tiempo de protrombina, pero de forma negativa con la concentración sérica de albúmina. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "PRECAUCIONES").

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

En el análisis farmacocinético poblacional de 170 pacientes con cáncer avanzado, no se vio que la depuración de creatinina (25 – 178 mL/min) afectara significativamente la de everolimus (CL/F). En los receptores de un trasplante, la insuficiencia renal (depuración de creatinina: 11 – 107 mL/min) posterior al trasplante no alteró la farmacocinética de everolimus.

#### **Pacientes pediátricos**

Afinitor® no está indicado en la población pediátrica de pacientes con cáncer (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

#### **Pacientes de edad avanzada**

En un análisis farmacocinético de una población de pacientes con cáncer no se apreció un efecto significativo de la edad (27-85 años) en la depuración oral de everolimus (CL/F: entre 4,8 y 54,5 litros/hora).

#### **Origen étnico**

La depuración oral (CL/F) es semejante en pacientes japoneses o de raza blanca con diagnóstico de cáncer y función hepática similar.

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

**Relación entre la exposición y la respuesta**

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

**Datos de toxicidad preclínica**

La toxicidad preclínica de everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos de raza Minipig, monos y conejos. Los órganos más afectados fueron los del aparato reproductor femenino y masculino de diversas especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de esperma en los epidídimos y atrofia uterina), así como los pulmones de los ratones y las ratas (aumento de macrófagos alveolares) y los ojos de las ratas (opacidades en la línea de sutura cristalinas anteriores). Se observaron alteraciones renales mínimas en las ratas (incremento de lipofuscina en el epitelio tubular vinculada a la edad del animal) y los ratones (agravamiento de lesiones subyacentes). No hubo signos de toxicidad renal en los monos o los cerdos Minipig.

El everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis crónica en las ratas, infección del plasma y del corazón por el virus de Coxsackie en los monos, infestación del tubo digestivo por coccidios en los cerdos Minipig, lesiones cutáneas en los ratones y los monos). Estos efectos se observaron generalmente con una exposición sistémica incluida dentro del intervalo terapéutico o superior al mismo, salvo en las ratas, en las que ocurrieron con una exposición inferior al intervalo terapéutico debido a la elevada distribución en los tejidos.

En un estudio sobre fecundidad de ratas macho, se observó una alteración de la morfología testicular con la dosis de 0,5 mg/Kg o mayor, así como una reducción de la motilidad de los espermatozoides, del número de cabezas de los espermatozoides y de las concentraciones plasmáticas de testosterona con la dosis de 5 mg/Kg, que se sitúa dentro del intervalo terapéutico y menoscabó la fecundidad animal. Hubo signos de reversibilidad. El everolimus no alteró la fecundidad de las hembras, pero atravesó la barrera placentaria y fue tóxico para el producto de la concepción. Causó embriotoxicidad y fetotoxicidad por debajo del nivel terapéutico de exposición sistémica en las ratas, lo cual se manifestó como mortalidad y un menor peso fetal. Con 0,3 y 0,9 mg/Kg se observó una mayor incidencia de malformaciones y anomalías óseas (por ejemplo, hendidura esternal). En los conejos, el aumento de resorciones tardías fue una señal de embriotoxicidad.

Los estudios de genotoxicidad en los que se investigaron variables pertinentes de genotoxicidad no evidenciaron actividad clastógena ni mutágena alguna. La administración de everolimus a ratones y ratas durante dos años tampoco reveló poder cancerígeno alguno, incluso cuando se usaron las dosis más elevadas, que son unas 4,3 y 0,2 veces mayores que la exposición clínica prevista.

**POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION**

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

Afinitor® debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora todos los días, con o sin comidas (ver "Farmacocinética").

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Aptoderada

ORIGINAL

Los comprimidos deben ser deglutidos enteros con un vaso con agua. No se deben masticar ni triturar.

Es necesario continuar con el tratamiento mientras se observen beneficios clínicos y no surjan reacciones adversas intolerables.

#### **Población destinataria en general:**

##### **Adultos**

La dosis recomendada de Afinitor® para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado es de 10 mg una vez al día.

El tratamiento de presuntas reacciones adversas graves o intolerables puede exigir la reducción momentánea de la dosis o la interrupción del tratamiento con Afinitor®. Si fuera necesario reducir la dosis, se sugiere una dosis de 5 mg diarios (ver "ADVERTENCIAS").

##### **Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP :**

Usar con cautela en caso de administrar Afinitor® combinado con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si el paciente requiere la coadministración de estas medicaciones, se debe reducir la dosis de Afinitor® a 5 mg diarios. Puede requerirse una reducción extra a 5 mg día por medio para el manejo de las reacciones adversas (Ver "PRECAUCIONES" e "Interacciones").

##### **Inductores potentes del CYP3A4:**

Debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4. Si el paciente requiere el uso de estas medicaciones, debe considerarse incrementar la dosis de Afinitor® de 10 mg a 20 mg diarios (basado en datos farmacocinéticos), usando incrementos de 5 mg. La dosis de Afinitor® es predictiva para ajustar el AUC al rango observado sin inductores. Sin embargo no hay datos clínicos con la dosis ajustada en pacientes que están recibiendo inductores potentes de CYP3A4 .

Si el uso de inductores potentes del CYP3A4 es discontinuado, la dosis de Afinitor® debe regresar a la prescrita antes de la iniciación de dicho inductor (ver "PRECAUCIONES" e "Interacciones").

##### **Posología en poblaciones especiales:**

##### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de Afinitor® en niños o adolescentes enfermos de cáncer.

##### **Pacientes de edad avanzada (de 65 años como mínimo)**

No es necesario reajustar la dosis (ver "Farmacocinética").

##### **Pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario reajustar la dosis (ver "Farmacocinética").

##### **Pacientes con insuficiencia hepática**

En caso de insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se debe reducir la dosis a 5 mg diarios. No se ha evaluado el everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) ni se recomienda su uso en esta población de pacientes (ver "PRECAUCIONES" y "Farmacocinética").

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes.

**ADVERTENCIAS****Neumonitis no infecciosa**

La neumonitis no infecciosa es un efecto de la clase farmacológica de los derivados de la rapamicina. También fueron descritos casos de neumonitis no infecciosa (incluida la enfermedad intersticial pulmonar) en pacientes tratados con Afinitor® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Algunos de estos casos fueron severos y en raras ocasiones se observó un caso fatal.

Se debe considerar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presentan signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, en quienes se han descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no medicinales por medio de estudios apropiados. Se ha de aconsejar al paciente que comunique de inmediato cualquier síntoma respiratorio, ya sea nuevo o agravado.

Los pacientes en quienes se descubren signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa, pero con escasos síntomas o ninguno, pueden continuar su tratamiento con Afinitor® sin modificar la dosis. Si los síntomas son moderadamente graves, cabe la posibilidad de interrumpir la terapia hasta que mejoren. Puede ser necesario el uso de corticoesteroides. Se puede reanudar el tratamiento con una dosis de 5 mg diarios.

Si los síntomas de neumonitis no infecciosa son graves, se debe interrumpir el tratamiento con Afinitor® y puede indicarse el uso de corticoesteroides hasta que desaparezcan los síntomas clínicos. Según las circunstancias clínicas del individuo, se puede reanudar el tratamiento con Afinitor® en la dosis reducida de 5 mg diarios.

**Infecciones**

Afinitor® tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer infecciones bacterianas, fúngicas, virales o de protozoarios, incluyendo las atribuidas a patógenos oportunistas (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En pacientes tratados con Afinitor® se han descrito infecciones locales y generales, incluidas las neumonías, otras infecciones bacterianas y micosis invasoras, como la aspergilosis o la candidiasis e infecciones virales incluyendo la reactivación de hepatitis B. Algunas han sido graves (p. ej.: produjeron insuficiencia respiratoria o hepática) y en ocasiones llevaron a la muerte del paciente.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infección asociado a Afinitor®. Deben tratarse las infecciones preexistentes antes de iniciar el tratamiento con Afinitor®. Durante el tratamiento con Afinitor® debe evaluarse permanentemente la aparición de síntomas y signos de infección y, si se diagnostica una infección, debe establecerse un tratamiento adecuado sin demora y debe considerarse la interrupción o la discontinuación de Afinitor®.

Si se realiza el diagnóstico de una infección fúngica sistémica invasiva, debe discontinuarse Afinitor® y tratarla con la terapia antifúngica apropiada.

**Reacciones de hipersensibilidad:**

Con everolimus, se han observado reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas, incluyendo – sin que esta mención sea limitativa–: anafilaxia, disnea, rubor, dolor torácico o angioedema (p. ej.: edema de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin falla respiratoria) (ver "CONTRAINDICACIONES").

**Úlceras bucales**

Se han observado úlceras, estomatitis y mucositis bucales en pacientes tratados con Afinitor® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En dichas situaciones se recomiendan los

AA  
CA

ORIGINAL

tratamientos tópicos, pero no los colutorios a base de alcohol o peróxido, que pueden exacerbar la afección. No se deben utilizar fungicidas, salvo si se ha diagnosticado una micosis (ver "Interacciones").

#### Vigilancia y análisis de laboratorio

##### Función renal

Se han notificado elevaciones de creatinina sérica, usualmente leves, en los ensayos clínicos (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se recomienda la vigilancia de la función renal, que incluye la determinación de urea (BUN) o de creatinina sérica, antes del inicio del tratamiento con Afinitor® y periódicamente durante el mismo.

##### Glucemia

Se ha comunicado hiperglucemia en los ensayos clínicos (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se aconseja la vigilancia de la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Afinitor® y periódicamente durante el mismo. La glucemia debe estar perfectamente regulada antes de instaurar un tratamiento con Afinitor® en el paciente.

##### Parámetros hematológicos

Se han registrado cifras reducidas de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en los ensayos clínicos (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se aconseja la supervisión del hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Afinitor® y periódicamente durante el mismo.

#### PRECAUCIONES

##### Interacciones farmacológicas

Debe evitarse la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 y de la PgP (ver "Interacciones").

Debe usarse con cautela en caso de administrarse en combinación con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Llegado el caso de que Afinitor® deba administrarse concurrentemente con un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, se deberá monitorear atentamente la aparición de efectos indeseados en el paciente y reducir la dosis si fuera necesario.

Debe evitarse la coadministración de inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP (ver "Interacciones"). Llegado el caso de que sea necesario administrar Afinitor® con un inductor potente del CYP3A4 o de la PgP concurrentemente, se deberá vigilar atentamente la respuesta clínica del paciente. Considerar el incremento de la dosis de Afinitor® cuando se coadministra con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP si no hay otra alternativa terapéutica (ver "Interacciones" y "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

##### Insuficiencia hepática

No se recomienda la administración de Afinitor® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION" y "Farmacocinética").

##### Vacunas

Durante el tratamiento con Afinitor® es preciso evitar la aplicación de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos), así como el contacto íntimo con personas que han recibido tales vacunas (ver "Interacciones").

AA  
 CNY  
 1

**Interacciones**

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

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

**Agentes que pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus**

Las sustancias que inhiben la actividad del CYP3A4 (y que por eso mismo reducen el metabolismo de everolimus) pueden incrementar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Los inhibidores de la PgP (capaces de reducir la expulsión de everolimus de las células intestinales) pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Debe evitarse el tratamiento concurrente con inhibidores potentes del CYP3A4 o de la PgP (como, por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina).

Se apreció un significativo incremento de exposición a everolimus (la C<sub>máx</sub> y el AUC aumentaron unas 3,9 y 15 veces, respectivamente) en sujetos sanos que habían recibido everolimus junto con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4 e inhibidor de la PgP).

El tratamiento simultáneo con inhibidores moderados del CYP3A4 (incluyendo, sin que esta mención sea limitativa, eritromicina, verapamilo, ciclosporina, fluconazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir o aprepitant) y de la PgP requiere cautela. Se debe reducir la dosis de Afinitor® si se administraran concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A4 / PgP, (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION" y "PRECAUCIONES").

Hubo un aumento de exposición a everolimus en sujetos sanos que habían recibido everolimus junto con:

- eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la PgP; C<sub>máx</sub> 2,0 veces mayor y AUC 4,4 veces mayor).
- verapamilo (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor de la PgP; C<sub>máx</sub> 2,3 veces mayor y AUC 3,5 veces mayor).
- ciclosporina (sustrato del CYP3A4 e inhibidor de la PgP; C<sub>máx</sub> 1,8 veces mayor y AUC 2,7 veces mayor).

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

Durante el tratamiento con Afinitor® se debe evitar el consumo de pomelo, jugo de pomelo y cualquier otro alimento que pueda alterar la actividad de la PgP y del citocromo P450.

**Agentes que pueden reducir las concentraciones sanguíneas de everolimus**

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

Debe evitarse el tratamiento simultáneo con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP. Si el uso concurrente de inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP es requerido (por ejemplo: rifampicina y rifabutina) puede ser necesario ajustar la dosis (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION" y "PRECAUCIONES").

Handwritten initials: WA, CC, ZP

**ORIGINAL**

El pretratamiento de sujetos sanos con dosis múltiples de 600 mg de rifampicina (un inductor de CYP3A4 y de la Pgp) al día durante 8 días y, luego, con una dosis única de everolimus prácticamente triplica la depuración de everolimus y reduce la  $C_{máx}$  en un 58%, así como el AUC, en un 63%.

Entre los inductores potentes del CYP3A4 que pueden aumentar el metabolismo de everolimus y reducir sus concentraciones sanguíneas figuran asimismo la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), corticoides (por ejemplo dexametasona, prednisona, prednisolona), anticonvulsivantes como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína, y antirretrovíricos como el efavirenzo y la nevirapina.

**Agentes cuyas concentraciones sanguíneas pueden verse alteradas por everolimus:**

Los estudios en sujetos sanos indican que no existen interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre Afinitor® y dos inhibidores de la HMG-CoA reductasa como la atorvastatina (un sustrato del CYP3A4) y la pravastatina (que no es sustrato del CYP3A4), y los análisis de farmacocinética poblacional tampoco arrojaron indicios de que la simvastatina (un sustrato del CYP3A4) afecte de alguna forma la depuración de everolimus (Afinitor®).

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

**Vacunas**

Los inmunodepresores pueden alterar la reacción a una vacuna y ésta puede ser menos eficaz durante el tratamiento con Afinitor®. Es necesario evitar el uso de vacunas atenuadas durante el tratamiento con Afinitor® (ver "PRECAUCIONES"). Dichas vacunas son, por ejemplo: la antigripal intranasal, la antisarampionosa, la antiparotídica, la antirrubéólica, la antipoliomielítica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamarílica, la vacuna contra la varicela y la vacuna antitifoidea elaborada con la cepa TY21a de *S. Typhi*.

**Embarazo y Lactancia****Embarazo**

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Afinitor® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos durante la reproducción tales como embriotoxicidad y fetotoxicidad (ver "Datos sobre toxicidad preclínica"). Se desconoce el riesgo para el ser humano. Afinitor® no debe administrarse a mujeres embarazadas, a menos que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

**Lactancia**

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

**Mujeres en edad de procrear**

Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Afinitor® y en las 8 semanas siguientes a la finalización de la terapia.

AAA  
C/A



**Fecundidad**

A juzgar por los hallazgos preclínicos, el tratamiento con Afinitor® puede menoscabar la fecundidad masculina (ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

**Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

Los datos mencionados a continuación representan la exposición a Afinitor® ( $n=274$ ) o al placebo ( $n=137$ ) en un estudio clínico aleatorizado de fase III del tratamiento del carcinoma metastásico de células renales. 165 pacientes en total recibieron 10 mg/día de everolimus (Afinitor®) durante por lo menos 4 meses. Su edad mediana era de 61 años (tenían entre 27 y 85 años de edad).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia igual o superior al 10%) fueron: estomatitis, exantema, fatiga, astenia, diarrea, anorexia, náuseas, inflamación de mucosas, vómitos, tos, edema periférico, infecciones, sequedad cutánea, epistaxis, prurito y disnea. Las reacciones adversas de grado 3 ó 4 más frecuentes (incidencia igual o superior al 2%) fueron: infecciones, estomatitis, fatiga y neumonitis.

La duración mediana del tratamiento en el estudio enmascarado fue de 141 días con Afinitor® (entre 19 y 451 días) y de 60 días con el placebo (entre 21 y 295 días). Los porcentajes de reacciones adversas surgidas durante el tratamiento que exigieron la suspensión permanente (del tratamiento) fueron del 7% y 0%, en los grupos de Afinitor® y del placebo, respectivamente. La mayor parte de dichas reacciones tenían una intensidad de grado 1 ó 2. Se registraron reacciones adversas de grado 3 ó 4 surgidas durante el tratamiento en el 39% y el 7% de los pacientes que recibieron Afinitor® o el placebo, respectivamente.

En la tabla 2 se compara la incidencia de reacciones adversas surgidas durante el tratamiento y notificadas con una incidencia igual o superior al 5% en los pacientes tratados con Afinitor® (10 mg/día) con la de los pacientes que recibieron el placebo. Las reacciones adversas de la tabla 1 se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema afectado del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se han clasificado por orden de frecuencia, las más frecuentes aparecen en primer lugar. Además, para clasificar cada reacción adversa en la correspondiente categoría de frecuencia se ha seguido la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10000$ ), incluidas las notificaciones aisladas.

**Tabla 2** Reacciones adversas registradas en por lo menos el 5% de los pacientes y en una mayor proporción en el grupo de Afinitor® que en el del placebo

Frecuencia	Afinitor® (10 mg/día) N=274			Placebo N=137		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Reacción adversa de cualquier tipo	89	35	3.3	58	6	0
Infecciones e infestaciones						
Infecciones*	Muy frecuente	13	2,2	2,2	2,2	0

	Frecuencia	Afinitor® (10 mg/día) N=274			Placebo N=137		
		Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
		%	%	%	%	%	%
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>							
Anorexia	Muy frecuente	19	<1	0	5,8	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>							
Disgeusia	Muy frecuente	9,9	0	0	1,5	0	0
Cefalea	Frecuente	8,8	0	0	5,1	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>							
Tos	Muy frecuente	14	0	0	4,4	0	0
Neumonitis <sup>b</sup>	Muy frecuente	12	3,3	0	0	0	0
Epistaxis	Muy frecuente	12	0	0	0	0	0
Disnea	Muy frecuente	10	1,8	0	2,9	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>							
Estomatitis <sup>c</sup>	Muy frecuente	42	3,3	0	8	0	0
Diarrea	Muy frecuente	21	1,5	0	3,6	0	0
Náuseas	Muy frecuente	18	<1	0	8	0	0
Vómitos	Muy frecuente	15	<1	0	3,6	0	0
Xerostomía	Frecuente	6,2	0	0	4,4	0	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>							
Exantema	Muy frecuente	28	1,1	0	5,1	0	0
Xerodermia	Muy frecuente	12	<1	0	4,4	0	0
Prurito	Muy frecuente	12	<1	0	2,9	0	0
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>							
Fatiga	Muy frecuente	23	3,3	0	17	<1	0
Astenia	Muy frecuente	22	1,8	0	9,5	<1	0
Inflamación de la mucosa	Muy frecuente	17	1,1	0	1,5	0	0
Edema periférico	Muy frecuente	13	<1	0	3,6	0	0
Pirexia	Frecuente	5,5	0	0	2,2	0	0
Pérdida de peso	Frecuente	5,5	0	0	<1	0	0
Duración del tratamiento en días			141			60	

CTCAE, v. 3.0

<sup>a</sup> Cualquier infección notificada, incluye: neumonía, aspergilosis, candidiasis y septicemia.

<sup>b</sup> Incluye: alveolitis enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, neumonitis, hemorragia alveolar pulmonar y toxicidad pulmonar.

<sup>c</sup> Estomatitis (incluida la estomatitis aftosa) y úlceras bucal y en lengua.

<sup>d</sup> Comunicado como «síndrome de eritrodisestesia palmoplantar».

Entre las reacciones adversas a mencionar que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de Afinitor® versus el placebo, aunque con una incidencia inferior al 5%, figuran:

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuente: deshidratación (1,5%), agravamiento de la diabetes mellitus preexistente (<1,1%)

RA  
CN

*Infrecuente:* diabetes mellitus de novo (<1%)

**Trastornos psiquiátricos**

*Frecuente:* insomnio (3,3%)

**Trastornos del sistema nervioso**

*Infrecuente:* ageusia (<1%)

**Trastornos cardíacos**

*Infrecuente:* insuficiencia cardíaca congestiva (<1%)

**Trastornos vasculares**

*Frecuente:* hipertensión (1,8%)

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

*Frecuente:* hemoptisis (<1,1%)

**Trastornos gastrointestinales**

*Frecuente:* dolor abdominal (3,6%), disfagia (2,6%), dispepsia (2,6%)

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Frecuente:* eritema (3,6%), síndrome mano pie (4,7%)

**Trastornos renales y urinarios**

*Frecuente:* micción diurna elevada (1,8%)

**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**

*Frecuente:* dolor torácico (1,1%)

*Infrecuente:* retardo en la cicatrización de heridas (<1%)

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

La tabla 3 recoge las anomalías de laboratorio surgidas durante el tratamiento.

**Tabla 3 Anomalías de laboratorio más importantes que fueron informadas en la rama Afinitor® a una tasa mayor que en la rama placebo**

Parámetro de laboratorio	Afinitor® (10 mg/día) N=274			Placebo N=137		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Hematología<sup>a</sup></b>						
Disminución de la hemoglobina	92	12	1,1	79	5,1	<1
Linfopenia	51	16	2,2	28	5,1	0
Plaquetopenia	23	1,1	0	2,2	0	<1
Neutropenia	14	0	<1	3,6	0	0
<b>Bioquímica clínica</b>						
Aumento de colesterol	77	4,4	0	35	0	0
Aumento de triglicéridos	73	<1	0	34	0	0
Hiper glucemia	57	15	<1	25	1,5	0
Aumento de creatinina	50	1,5	0	34	0	0
Hipofosfatemia	37	6,2	0	8	0	0
Aumento de aspartato-transaminasa (AST)	25	<1	<1	6,6	0	0
Aumento de alanina-transaminasa (ALT)	21	1,1	0	3,6	0	0
Hiperbilirrubinemia	2,9	<1	<1	2,2	0	0
CTCAE, v. 3.0						
<sup>a</sup> Incluye comunicaciones de anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia.						

Handwritten initials/signature in the bottom left corner.

ORIGINAL

**Información de otros estudios clínicos**

En estudios clínicos, el everolimus ha sido asociado a serios casos de reactivaciones de hepatitis B, incluyendo eventos con desenlace fatal. La reactivación de infecciones es un evento esperado durante períodos de inmunosupresión.

**SOBREDOSIFICACION**

En los estudios en animales, el everolimus reveló tener un bajo potencial de toxicidad aguda. No se observó letalidad ni toxicidad grave en las ratas o ratones que recibieron dosis orales únicas de 2000 mg/Kg (ensayo límite).

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

En todos los casos de sobredosis se deben tomar medidas generales de apoyo.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

RA  
CSJ

000052

000052

ORIGINAL

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### Contenido del prospecto:

1. Qué es Afinitor® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Afinitor®
3. Cómo tomar Afinitor®
4. Posibles efectos adversos

### 1. QUE ES AFINITOR® Y PARA QUE SE UTILIZA

#### Qué es Afinitor®

Afinitor® es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo everolimus.

#### Para qué se utiliza Afinitor®

Afinitor® se utiliza para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado (carcinoma de células renales avanzado).

#### Cómo actúa Afinitor®

Everolimus reduce el aporte de sangre al tumor y retrasa el crecimiento y la diseminación de las células del cáncer.

#### Monitoreo durante el tratamiento con Afinitor®

Durante el tratamiento se le realizarán exámenes de sangre regularmente. Estos estudios controlarán la cantidad de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) en su organismo para evaluar si Afinitor® está produciendo algún efecto no deseado en este tipo de células. Además se realizarán pruebas sanguíneas para evaluar la función de sus riñones (nivel de creatinina), la función hepática (nivel de transaminasas) y los niveles de azúcar en sangre, ya que estos parámetros también pueden estar afectados por Afinitor®.

Ante cualquier duda acerca de Afinitor®, o de la razón por la cual se le indicó esta medicación, consulte a su médico.

### 2. ANTES DE TOMAR AFINITOR®

Afinitor® le será recetado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer. Siga cuidadosamente todas las instrucciones del médico. Pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto. Si tiene dudas sobre Afinitor® o sobre el motivo por el que le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

#### No tome Afinitor®

- si es alérgico (hipersensible) a everolimus, a sustancias relacionadas como sirolimus o temsirolimus, o a cualquiera de los demás componentes de Afinitor®.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, dígaselo al médico y no tome Afinitor®.

Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Handwritten initials and signature in the bottom left corner.

Tenga especial cuidado con Afinitor®

Informe a su médico antes de tomar Afinitor®:

- si tiene problemas en el hígado o si ha tenido alguna enfermedad que puede haber afectado su hígado. En este caso, su médico puede prescribirle una dosis diferente de Afinitor®.
- si tiene diabetes (alto nivel de azúcar en la sangre).
- si tiene alguna infección. Puede ser necesario realizar un tratamiento para controlar la infección antes de iniciar la terapia con Afinitor®.
- si previamente tuvo Hepatitis B, dado que puede reactivarse durante el tratamiento con Afinitor® (ver sección "POSIBLES EFECTOS ADVERSOS").
- si está tomando otros medicamentos ( ver sección "Uso de otros medicamentos").
- si esta embarazada, si sospecha que puede estar embarazada, o si existe alguna posibilidad de haber quedado embarazada durante el tratamiento con Afinitor® (ver sección "Embarazo").
- si está amamantando (ver la sección "Lactancia").

Que debe saber durante el tratamiento con Afinitor®

- Si durante el tratamiento con Afinitor® desarrolla síntomas como hinchazón de las vías aéreas o de la lengua y/o dificultad para respirar, estos pueden ser signos de una reacción alérgica seria. En ese caso contactar a su médico inmediatamente.
- Si necesita recibir alguna vacuna durante el tratamiento con Afinitor®, debe consultar a su médico antes de la administración de la misma.

Uso de otros medicamentos

Afinitor® puede afectar la forma cómo actúan otros medicamentos. Si está tomando otros medicamentos al mismo tiempo que Afinitor®, su médico puede cambiar la dosis de Afinitor® o de los otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o antes de que empiece a usar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. En especial, informe a su médico si está tomando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:

- Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones. Esto incluye medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (antifúngicos como el ketoconazol, itraconazol y fluconazol), o medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas (antibióticos como claritromicina, telitromicina o eritromicina)
- Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis como la rifampicina o rifabutina
- La hierba de San Juan –un producto a base de hierbas usado para el tratamiento de la depresión y otras condiciones (también conocido como *Hypericum Perforatum*)
- Algunos corticosteroides como la dexametasona, prednisona y prednisolona.
- Medicamentos para controlar las convulsiones o epilepsia (antiepilépticos como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- Algunos medicamentos usados para el tratamiento del SIDA (VIH) como el ritonavir, amprenavir, fosamprenavir, efavirenz, nevirapina
- Algunos medicamentos usados para el tratamiento de condiciones cardíacas o de hipertensión arterial (bloqueantes de los canales de calcio como el verapamilo y el

BA

CM

ORIGINAL

diltiazem)

- Ciclosporina, un medicamento utilizado para controlar el rechazo de órgano en pacientes transplantados
- Aprepitant, un medicamento utilizado para la prevención de náuseas y vómitos

Deberá evitarse el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con Afinitor®. Si está tomando alguno de ellos, su médico puede prescribirle un medicamento diferente para impedir la aparición de efectos colaterales adicionales causados por la combinación de estos medicamentos con Afinitor®.

Mientras esté recibiendo el tratamiento con Afinitor® no debe iniciar una terapia con un nuevo medicamento sin consultar previamente con el médico que le indicó Afinitor®. Esto incluye medicamentos de venta libre y derivados de hierbas o medicinas alternativas.

#### Toma de Afinitor® con los alimentos y bebidas

Debe tomar Afinitor® a la misma hora cada día, siempre con las comidas o bien siempre fuera de las comidas. **No tome pomelo ni jugo de pomelo** mientras esté tomando Afinitor® ya que puede aumentar la cantidad de Afinitor® en la sangre, posiblemente a un nivel perjudicial.

#### Personas de edad avanzada (de 65 años o mayores)

Si usted tiene 65 o más años de edad, puede recibir Afinitor® en la misma dosis que la población adulta más joven.

#### Niños y adolescentes

No se debe administrar Afinitor® a niños o adolescentes (menores de 18 años).

#### Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento. Afinitor® puede ser perjudicial para el feto y para el bebé durante la lactancia.

- No se recomienda el tratamiento con Afinitor® durante el embarazo. Informe a su médico si está embarazada o piensa que puede estarlo. Su médico evaluará con usted el riesgo potencial de recibir Afinitor® durante el embarazo.
- No debe dar el pecho durante el tratamiento con Afinitor®. Informe a su médico si está dando el pecho.

#### Mujeres en edad de procrear

Las mujeres que pueden quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Afinitor® (como comprimidos o preservativos) y continuarlos por 8 semanas después de suspender el tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, cree que puede estar embarazada, consulte con su médico antes de tomar más Afinitor®.

#### Fertilidad masculina

Afinitor® puede afectar la fertilidad del hombre.

### 3. COMO TOMAR AFINITOR®

Siga exactamente las instrucciones de administración de Afinitor® indicadas por su médico. No tome dosis mayores de la que su médico le indicó.

#### Cantidad de Afinitor® que debe tomar

Su médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de Afinitor® debe tomar. La dosis usual de 10 mg, una vez al día.

R/A  
C/S

**ORIGINAL**

Su médico puede recomendarle dosis mayores o menores, según las necesidades individuales del tratamiento: por ejemplo, si tiene problemas en el hígado, su médico puede empezar el tratamiento con una dosis más baja de Afinitor® (5 mg al día).

Si presenta algunos efectos adversos (por ejemplo, problemas respiratorios) mientras está tomando Afinitor®, su médico puede cambiar la dosis que toma o interrumpir el tratamiento durante un breve periodo de tiempo.

No suspenda el tratamiento con AFINITOR a menos que se lo indique su médico.

**Cuándo tomar Afinitor®**

Tome Afinitor una vez al día, a la misma hora. Es importante recibir AFINITOR a la misma hora todos los días para que se mantenga constante la cantidad del medicamento en sangre.

**Cómo debe tomar Afinitor®**

Los comprimidos de Afinitor® deben ser ingeridos por vía oral. Trague el(los) comprimido(s) enteros con un vaso con agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

Usted debe tomar Afinitor® todos los días en el mismo horario, siempre con comida o siempre sin comida.

**Duración del tratamiento con Afinitor®**

Continúe el tratamiento con Afinitor® por el tiempo que le indique su médico.

**Si toma más Afinitor® del que debiera**

- Si ha tomado demasiado Afinitor®, o si alguien tomó sus comprimidos de forma accidental, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente.
- Presente el envase y este prospecto para que el médico conozca qué es lo que ha tomado. Puede ser necesario tratamiento urgente.

**Si olvidó tomar Afinitor®**

Si olvidó tomar Afinitor®, puede recibir esa dosis hasta 6 horas después del horario habitual.

Si recuerda haber olvidado la dosis diaria después de 6 horas del horario en que normalmente toma Afinitor®, no tome la dosis por ese día. Al día siguiente, tome el comprimido en el horario habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Afinitor® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Afinitor® puede afectar los resultados de algunos análisis de sangre.

**Algunos efectos adversos pueden ser serios**

*Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.*

- **Problemas de pulmón o respiratorios** (neumonitis): dígame inmediatamente a su médico si presenta aparición o empeoramiento de síntomas respiratorios o pulmonares tales como tos o dificultad respiratoria dado que pueden tener consecuencias fatales. Su médico puede requerir cambiar la dosis indicada de Afinitor o agregarle otra medicación para controlar los efectos adversos.

- **Infecciones:** Afinitor® puede predisponerlo a contraer infecciones (como neumonía o una infección urinaria). Dígame a su médico inmediatamente si tiene fiebre o escalofríos o cualquier otro signo o síntoma de infección. Puede necesitar tratamiento urgente.



3309

000056

ORIGINAL

**Algunos efectos adversos son muy frecuentes**

*Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.*

- **Úlceras en la boca:** Afinitor® puede producir úlceras bucales y ampollas. Informe a su médico si presenta dolor o molestias en la boca o presenta ampollas en la boca, puesto que puede necesitar tratamiento con un enjuague o gel. Algunos enjuagues y geles pueden empeorar las úlceras, por lo que deberá comprobar primero con su médico antes de utilizar alguno de ellos.
- Hinchazón de los brazos, manos, pies, tobillos u otras partes del cuerpo (signos de edema)
- Sensación de mareo (náuseas), vómitos, diarrea
- Pérdida de apetito
- Debilidad o cansancio
- Erupción
- Piel seca
- Alteración del sentido del gusto
- Picazón
- Sangrado de la nariz

Si cualquiera de estos efectos lo afecta severamente, dígaselo a su médico.

**Algunos efectos adversos son frecuentes**

*Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.*

- Erupción y dolor en las palmas de la mano o plantas del pie (síndrome de mano-pie)
- Sequedad de boca
- Dolor de cabeza
- Fiebre
- Pérdida de peso
- Dolor abdominal
- Dificultad para tragar, dolor de estómago
- Problemas para dormir (insomnio)
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Dolor en el pecho
- Ardor en el estómago o indigestión (dispepsia)
- Orinar más frecuentemente de lo habitual
- Deshidratación
- Empeoramiento de la diabetes
- Tos con sangre (hemoptisis)

Si cualquiera de estos efectos lo afecta severamente, dígaselo a su médico.

**Algunos efectos adversos son poco frecuentes**

*Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.*

- Aparición de diabetes mellitus (niveles elevados de azúcar en sangre)
- Pérdida del sentido del gusto
- Síntomas de insuficiencia cardiaca como respiración jadeante, dificultad para respirar al estar tumbado, hinchazón de los pies o las piernas

BA  
CGA

- Problemas de cicatrización de las heridas

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.

Se ha observado la reactivación de Hepatitis B en algunos pacientes bajo tratamiento con Afinitor®. Dígale a su médico si presenta síntomas compatibles con Hepatitis B durante el tratamiento con Afinitor®: los primeros síntomas pueden ser inespecíficos, incluyendo fiebre, picazón de piel, dolores articulares e inflamación. Otros síntomas pueden ser fatiga, pérdida de apetito, náuseas, ictericia (piel amarillenta) y dolor en la parte superior derecha del abdomen. Materia fecal pálida u orina oscura pueden ser otros signos de hepatitis

Si usted nota cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, por favor infórmelo a su médico.

#### PRESENTACION

Envases conteniendo 28, 30, 56, 60, 90 y 120 comprimidos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

*Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.*

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

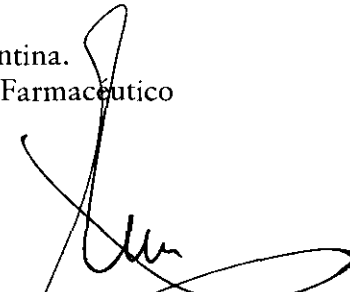
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 55.219

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

Última revisión: CDS 31/08/2009, 22/10/2009



Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

