AFINITOR

Único con eficacia probada contra el cáncer renal avanzado tras fallo al primer TKI.[1]

- Es el ÚNICO con evidencias en Fase III tras fallo al primer TKI [1-4]
  - Más del doble de mediana en **SLP: 4,9 vs 1,87 meses** [3-4]
  - EL 25% de los pacientes con Afinitor siguen libres de libres progresión a los 10 meses de tratamiento (basado en Kaplan-Meier)[3]
  - Una reducción del 67 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o fallecimiento en todos los subgrupos de MSKCC (p<0,001)[2-4]
- Es generalmente bien tolerado con una baja tasa de abandonos[2-4]
- **Una toma oral al día de 10 mg para la inhibición de mTOR**[5]

AFINITOR®
(everolimus) Comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Afinitor 5 mg comprimidos. Afinitor 10 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Afinitor 5 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 5 mg de everolimus. Excipientes: Cada comprimido contiene 149 mg de lactosa. Afinitor 10 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 10 mg de everolimus. Excipientes: Cada comprimido contiene 297 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido. Afinitor 5 mg comprimidos: Comprimidos alargados, blancos a ligeramente amarillos, con un borde biselado y sin ranura, con la inscripción «5» en una cara y «NVR» en la otra. Afinitor 10 mg comprimidos: Comprimidos alargados, blancos a ligeramente amarillos, con un borde biselado y sin ranura, con la inscripción «UHE» en una cara y «NVR» en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas.** 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). **4.2. Posología y forma de administración.** El tratamiento con Afinitor deberá iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer. Posología. La dosis recomendada es de 10 mg de everolimus una vez al día. Deberá continuarse el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable. *Ajuste de dosis debida a reacciones adversas.* El tratamiento de las reacciones adversas sospechadas graves y/o no tolerables puede precisar una modificación de la dosis. Puede reducirse la dosis de Afinitor o bien interrumpir el tratamiento de forma temporal (p.ej. durante una semana) y reiniciarlo posteriormente a la dosis de 5 mg diarios. Si se necesita una reducción de la dosis, la dosis recomendada es de 5 mg al día (ver también sección 4.4). *Poblaciones especiales.* Pacientes pediátricos (<18 años). Afinitor no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Pacientes de edad avanzada (≥65 años). No es necesario ajustar la dosis. Insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis. Insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), debe reducirse la dosis a 5 mg al día. No se ha evaluado el uso de everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y no se recomienda su uso en esta población de pacientes (ver secciones 4.4). Método de administración. Afinitor debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con comida o bien sin comida. Los comprimidos de Afinitor deben tragarse enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse. Si el paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino tomar la próxima dosis según la pauta prescrita. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de rapamicina o a alguno de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Neumonitis no infecciosa. La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido Afinitor. En un 12% de pacientes tratados con Afinitor se ha descrito neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial) (ver sección 4.8). Algunos casos fueron graves y, en raras ocasiones, con desenlace mortal. Debe considerarse un diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en aquellos en que se han descartado causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no médicas mediante las pruebas adecuadas. Deberá advertirse a los pacientes que comuniquen de inmediato cualquier nuevo síntoma respiratorio o un empeoramiento del mismo. Los pacientes que presenten cambios radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa y que tengan pocos o ningún síntoma pueden continuar el tratamiento con Afinitor sin ajustar la dosis. Si los síntomas son moderados, se debe considerar la interrupción del tratamiento hasta la mejoría de los síntomas. Puede estar indicado el uso de corticosteroides. Puede reiniciarse el tratamiento con Afinitor a la dosis de 5 mg al día. Para los casos con síntomas graves de neumonitis no infecciosa, deberá interrumpirse el tratamiento con Afinitor y puede estar indicado el uso de corticosteroides hasta que desaparezcan los síntomas clínicos. El tratamiento con Afinitor puede reiniciarse a la dosis de 5 mg al día, dependiendo de la situación clínica individual. Infecciones. Afinitor tiene propiedades inmunosupresoras y puede predisponer los pacientes a infecciones, especialmente infecciones causadas por patógenos oportunistas (ver sección 4.8). En pacientes tratados con Afinitor se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas e infecciones fúngicas invasivas, tales como aspergilosis o candidiasis. Algunas de estas infecciones han sido graves (p.ej. provocando insuficiencia respiratoria) y ocasionalmente con desenlace mortal. Los médicos y los pacientes deberán ser conscientes del aumento de riesgo de infección con Afinitor y estar alerta para detectar los signos y síntomas de infección, y establecer el tratamiento adecuado rápidamente. Las infecciones previas deberán tratarse adecuadamente y haberse curado completamente antes de iniciar el tratamiento con Afinitor. Si se diagnostica una infección fúngica sistémica invasiva, el tratamiento con Afinitor deberá interrumpirse de inmediato y permanentemente y el paciente deberá recibir el tratamiento antifúngico adecuado. Reacciones de hipersensibilidad. Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con everolimus (ver sección 4.3), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, anafilaxis, disnea, sofocos, dolor en el pecho o angioedema (p.ej. hichazón en las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria). Úlceras bucales. En pacientes tratados con Afinitor se han observado úlceras en la boca, estomatitis y mucositis bucal (ver sección 4.8). En estos casos se recomiendan tratamientos tópicos, pero deberán evitarse enjuagues bucales que contengan alcohol o peróxido, ya que pueden exacerbar la condición. No deberán utilizarse agentes antifúngicos a menos que se haya diagnosticado una infección fúngica (ver sección 4.5). Pruebas de laboratorio y controles. *Función renal.* En los ensayos clínicos se han notificado casos de elevaciones de creatinina sérica, normalmente leves (ver sección 4.8). Se recomienda controlar la función renal, incluyendo la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN) o de creatinina sérica antes de empezar el tratamiento con Afinitor y periódicamente después. *Glucosa y lípidos en sangre.* En los ensayos clínicos se han notificado hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia (ver sección 4.8). La mayoría de casos de hiperglicemia aparecieron en pacientes que tenían un nivel de glucosa anormal en ayunas antes de empezar el tratamiento con Afinitor. Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes de empezar el tratamiento con Afinitor y periódicamente después. Si es posible, deberá conseguirse un control glucémico óptimo del paciente antes de empezar el tratamiento con Afinitor. *Parámetros hematológicos.* En los ensayos clínicos se ha notificado disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas (ver sección 4.8). Se recomienda el control del hemograma completo antes de empezar el tratamiento con Afinitor y periódicamente después. Interacciones. Deberá evitarse la administración conjunta con inhibidores e inductores de CYP3A4 y/o de la bomba de flujo de varios fármacos, la glicoproteína P (PgP). Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor o un inductor ***moderado*** de CYP3A4 y/o de PgP, pueden considerarse ajustes de dosis de Afinitor, en base a la AUC prevista (ver sección 4.5). El tratamiento concomitante con inhibidores ***potentes*** de CYP3A4 supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de everolimus (ver sección 4.5). En la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis en esta situación. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de Afinitor y de inhibidores ***potentes***. Insuficiencia hepática. No deberá utilizarse Afinitor en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.2). Vacunas. Durante el tratamiento con Afinitor deberá evitarse el uso de vacunas vivas (ver sección 4.5). Lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Complicaciones en la cicatrización de heridas. La alteración en la cicatrización de heridas en un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluyendo Afinitor. Por lo tanto, deberá tenerse precaución con el uso de Afinitor en el periodo peri-quirúrgico. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Everolimus es un sustrato de CYP3A4, y también es un sustrato y un inhibidor moderado de la PgP. Por lo tanto, la absorción y la consiguiente eliminación de everolimus puede verse influenciada por productos que afectan a CYP3A4 y/o a PgP. *In vitro*, everolimus es un inhibidor competitivo de CYP3A4 y un inhibidor mixto de CYP2D6. En la Tabla 1 que se adjunta a continuación se detallan las interacciones conocidas y teóricas con inhibidores e inductores seleccionados de CYP3A4 y de PgP. Inhibidores de CYP3A4 y de PgP que aumentan las concentraciones de everolimus. Las sustancias que son con inhibidores e inductores seleccionados de CYP3A4 y de PgP. Inhibidores de CYP3A4 y de PgP que aumentan las concentraciones de everolimus. Las sustancias que son inhibidores de CYP3A4 o de PgP pueden aumentar las concentraciones de everolimus en la sangre disminuyendo el metabolismo o el flujo de everolimus desde las células intestinales. Inductores de CYP3A4 y de PgP que disminuyen las concentraciones de everolimus. Las sustancias que son inductores de CYP3A4 o de PgP pueden disminuir las concentraciones de everolimus en la sangre aumentando el metabolismo o el flujo de everolimus desde las células intestinales. **Tabla 1: Efectos de otros principios activos sobre everolimus. Principio activo por interacción. Inhibidores potentes de CYP3A4/PgP. Ketoconazol. Interacción – Cambio en la AUC/ C_{max} de Everolimus. Proporción de media geométrica (intervalo observado):** AUC ↑15,3 veces (intervalo 11,2-22,5) C_{max} ↑4,1 veces (intervalo 2,6-7,0). **Recomendaciones sobre la administración conjunta:** No se recomienda el tratamiento concomitante de Afinitor y de inhibidores potentes, **Itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona, ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir. Interacción – Cambio en la AUC/ C_{max} de Everolimus. Proporción de media geométrica (intervalo observado):** No estudiados. Se espera un aumento importante en la concentración de everolimus. Recomendaciones sobre la administración conjunta: No se recomienda el tratamiento concomitante de Afinitor y de inhibidores potentes. **Inhibidores moderados de CYP3A4/PgP: Eritromicina. Interacción – Cambio en la AUC/ C_{max} de Everolimus. Proporción de media geométrica (intervalo observado):** AUC ↑4,4 veces (intervalo 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0 veces (intervalo 0,9-3,5). Recomendaciones sobre la administración conjunta: Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inhibidor moderado de CYP3A4 o de PgP, puede considerarse la reducción de dosis a 5 mg diarios o 5 mg cada dos días. Sin embargo no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Debido a la variabilidad entre sujetos los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los individuos, por tanto se recomienda un estrecho control de las reacciones adversas. **Verapamilo. Interacción – Cambio en la AUC/ C_{max} de Everolimus. Proporción de media geométrica (intervalo observado):** AUC ↑3,5 veces (intervalo 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3 veces (intervalo 1,3-3,8). Recomendaciones sobre la administración conjunta: Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inhibidor moderado de CYP3A4 o de PgP, puede considerarse la reducción de dosis a 5 mg diarios o 5 mg cada dos días. Sin embargo no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Debido a la variabilidad entre sujetos los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los individuos, por tanto se recomienda un estrecho control de las reacciones adversas. **Ciclosporina oral. Interacción – Cambio en la AUC/ C_{max} de Everolimus. Proporción de media geométrica (intervalo observado):** AUC ↑2,7 veces (intervalo 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8 veces (intervalo 1,3-2,6). Recomendaciones sobre la administración conjunta: Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inhibidor moderado de CYP3A4 o de PgP, puede considerarse la reducción de dosis a 5 mg diarios o 5 mg cada dos días. Sin embargo no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Debido a la variabilidad entre sujetos los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los individuos, por tanto se recomienda un estrecho control de las reacciones adversas. **Fluconazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir. Interacción – Cambio en la AUC/ Cmax de Everolimus. Proporción de media geométrica (intervalo observado):** No estudiados. Se espera un aumento en la exposición. Recomendaciones sobre la administración conjunta: Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inhibidor moderado de CYP3A4 o de PgP, puede considerarse la reducción de dosis a 5 mg diarios o 5 mg cada dos días. Sin embargo no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Debido a la variabilidad entre sujetos los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los individuos, por tanto se recomienda un estrecho control de las reacciones adversas. **Zumo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/PgP. Interacción – Cambio en la AUC/ C_{max} de Everolimus. Proporción de media geométrica (intervalo observado):** No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente.) Recomendaciones sobre la administración conjunta: Deberá evitarse la combinación. **Inductores potentes de CYP3A4/PgP. Rifampicina. Interacción – Cambio en la AUC/ C_{max} de Everolimus. Proporción de media geométrica (intervalo observado):** AUC ↓63% (intervalo 0-80%) C_{max} ↓58% (intervalo 10-70%). Recomendaciones sobre la administración conjunta: Evitar el uso conjunto de inductores potentes de CYP3A4. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inductor potente de CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Afinitor de 10 mg al día a 20 mg al día utilizando aumentos de dosis de 5 mg aplicados en el Día 4 y 8 tras el inicio del inductor. Esta dosis de Afinitor se predice para ajustar el AUC al intervalo observado sin inductores. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento con un inductor, la dosis de Afinitor debe volver a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta. **Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, efavirenz, nevirapina. Interacción – Cambio en la AUC/ C_{max} de Everolimus. Proporción de media geométrica (intervalo observado):** No estudiados. Se espera una disminución en la exposición. Recomendaciones sobre la administración conjunta: Evitar el uso conjunto de inductores potentes de CYP3A4. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inductor potente de CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Afinitor de 10 mg al día a 20 mg al día utilizando aumentos de dosis de 5 mg aplicados en el Día 4 y 8 tras el inicio del inductor. Esta dosis de Afinitor se predice para ajustar el AUC al intervalo observado sin inductores. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento con un inductor, la dosis de Afinitor debe volver a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta. **Hierba de San Juan *(Hypericum Perforatum).* Interacción – Cambio en la AUC/ C_{max} de Everolimus. Proporción de media geométrica (intervalo observado):** No estudiado. Se espera una disminución importante en la exposición. Recomendaciones sobre la administración conjunta: No se deben utilizar los preparados que contienen Hierba de San Juan durante el tratamiento con everolimus. Agentes a los que everolimus puede alterar su concentración plasmática. En base a los resultados *in vitro*, las concentraciones sistémicas obtenidas después de dosis orales de 10 mg hacen poco probable la inhibición de PgP, CYP3A4 y CYP2D6. Sin embargo, no puede descartarse la inhibición de CYP3A4 y de PgP en el intestino; por tanto, everolimus puede afectar la biodisponibilidad de los fármacos administrados conjuntamente, que son sustratos de CYP3A4 y/o de PgP. Vacunas. La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada durante el tratamiento con Afinitor y por lo tanto, la vacuna puede ser menos efectiva. Deberá evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Afinitor (ver sección 4.4). Algunos ejemplos de vacunas vivas son: influenza intranasal, sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), fiebre amarilla, varicela y la vacuna antitifoidea TY21a. **4.6. Embarazo y lactancia.** Fertilidad. En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con everolimus. Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción efectivo mientras reciben tratamiento con everolimus. Embarazo. No existen datos suficientes o éstos son limitados sobre la utilización de everolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad reproductiva. No se recomienda el uso de everolimus durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia. Se desconoce si everolimus se excreta en la leche materna. Sin embargo, en ratas, everolimus y/o sus metabolitos se excretan rápidamente a la leche. Por tanto, las mujeres que toman everolimus no deberán dar lactancia materna. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debe advertirse a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas si experimentan fatiga durante el tratamiento con Afinitor. **4.8. Reacciones adversas.** Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a everolimus (n=274) y a placebo (n=137) en un estudio aleatorizado fase III para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico. En total, 165 pacientes recibieron tratamiento con everolimus a la dosis de 10 mg/día durante ≥4 meses. La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (intervalo 27-85). Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes (incidencia ≥2%) fueron disminución de linfocitos, aumento de glucosa, disminución de hemoglobina, disminución de fosfato, aumento de colesterol, infecciones, estomatitis, fatiga y neumonitis. La mediana de duración del tratamiento ciego en el estudio fue de 141 días (intervalo 19-451) para pacientes que recibieron tratamiento con Afinitor y de 60 días (intervalo 21-295) para los que recibieron placebo. Las tasas de reacciones adversas que conllevaron una interrupción permanente del tratamiento fueron 7% y 0% para los grupos de tratamiento con Afinitor y con placebo, respectivamente. La mayoría de reacciones adversas tuvieron una gravedad de grado 1 ó 2. La Tabla 2 muestra la incidencia de reacciones adversas notificadas para pacientes que recibieron tratamiento con everolimus a la dosis de 10 mg/día. Las reacciones adversas de la Tabla 2 se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 2. Reacciones adversas. Infecciones e infestaciones.** Muy frecuentes: Infecciones[a]. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Muy frecuentes: Disminución de linfocitos[b], disminución de hemoglobina[b], disminución de plaquetas[b], disminución de neutrófilos[b]. **Trastornos del sistema inmunológico.** Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Muy frecuentes: Aumento de glucosa[b], aumento de colesterol[b], aumento de triglicéridos[b], disminución de fosfatos[b], anorexia. Frecuentes: Deshidratación. Poco frecuentes: Aparición de diabetes mellitus. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes: Insomnio. **Trastornos del sistema nervioso.** Muy frecuentes: Alteración en el gusto. Frecuentes: Cefalea. **Trastornos oculares.** Frecuentes: Conjuntivitis, edema palpebral. **Trastornos cardiacos.** Poco frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva. **Trastornos vasculares.** Frecuentes: Hipertensión. Frecuencia no conocida: Hemorragia. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Muy frecuentes: Neumonitis[c], disnea, epistaxis, tos. Frecuentes: Hemoptisis. **Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes: Estomatitis[d], diarrea, inflamación de las mucosas, vómitos, náusea. Frecuentes: Sequedad en la boca, dolor abdominal, disfagia, dispepsia. **Trastornos hepatobiliares.** Muy frecuentes: Aumento de alanina aminotransferasa[b], aumento de aspartato aminotransferasa[b]. Frecuentes: Aumento de bilirrubina[b]. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Muy frecuentes: Erupción, sequedad de la piel, prurito. Frecuentes: Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema, exfoliación de la piel, alteración de las uñas, dermatitis acneiforme, onicoclasis. Poco frecuentes: Angioedema. **Trastornos renales y urinarios.** Muy frecuentes: Aumento de creatinina[b]. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Muy frecuentes: Fatiga, astenia, edema periférico. Frecuentes: Dolor en el pecho, pirexia. Poco frecuentes: Alteración en la cicatrización de heridas. **Exploraciones complementarias.** Frecuentes: Disminución del peso. [a] Incluye todos los acontecimientos dentro de la clasificación de sistemas órganos «infecciones e infestaciones» (tales como neumonía, sepsis, e infecciones oportunistas [p.ej. aspergillosis y candidiasis (ver también sección 4.4)]). [b] Frecuencia basada en la determinación de valores de laboratorio anormales (como parte de la valoración de laboratorio rutinaria). [c] Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis. [d] Incluye estomatitis y estomatitis aftosa, y úlceras en la boca y en la lengua. **4.9. Sobredosis.** La experiencia con sobredosis notificada en humanos es muy limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. En todos los casos de sobredosis deberán iniciarse medidas de soporte generales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Hidroxitolueno butilado (E321); Estearato de magnesio; Lactosa monohidrato; Hipromelosa; Crospovidona tipo A; Lactosa anhidra. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Blister de Aluminio/poliamida/aluminio/PVC que contiene 10 comprimidos. Envases que contienen 30 comprimidos. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Europharm Limited. Wimblehurst Road. Horsham. West Sussex, RH12 5AB. Reino Unido. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/09/538/001. EU/1/09/538/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 03.08.2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. Octubre de 2009. Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Reembolsable por el SNS. Aportación reducida. PVP IVA: .....

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. V2.2009 **2.** Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008;372:449-456. **3.** Escudier B, Ravaud A, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group. Phase-3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma. 33rd ESMO Congress. September 12-16, 2008. Stockholm, Sweden. [Slide presentation] Abstract 720. **4.** Kay A, Motzer R, Figlin R et al. Updated data from a phase III randomized trial of everolimus (RAD001) versus PBO in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2009 ASCO Genitourinary Cancers Symposium, abstract 278. . **5.** FT. Afinitor Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2009.