*INMUNOMODULADOR* **VENTA BAJO RECETA** 

COMPRIMIDOS VÍA ORAL

# **Everolimus Bioeticos**®

Cada comprimido de Everolimus 2,5 mg Bioeticos®contiene Everolimus 2.5 mg; Excipientes c.s.

Cada comprimido de Everolimus 5 mg Bioeticos®contiene: Everolimus 5 mg; Excipientes c.s.

Cada comprimido de Everolimus 10 mg Bioeticos® contiene: Everolimus 10 ma: Excipientes c.s.

## MECANISMO DE ACCIÓN:

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos) mTOR es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad se sabe que está desregulada en diferentes cánceres humanos. Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR 1 (mTORC1). La inhibición de la vía de señales mTORC1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteina quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucolisis. Se cree que S6K1 fosforila el dominio de activación 1 del receptor estrogénico, que es responsable de la activación del receptor independiente del ligando. Everolimus reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos del tumor. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células del tumor, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glicolisis en tumores sólidos *in vitro e in vivo*.

## FARMACOCINÉTICA:

Absorción: En pacientes con tumores sólidos avanzados se alcanzan las concentraciones máximas de everolimus (Cmax) en una mediana de tiempo de 1 hora después de la administración diaria de 5 y 10 mg de everolimus en condiciones de ayuno o con una comida ligera libre de grasas. La Cmax es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Everolimus es un sustrato y un inhibidor moderado de PaP.

Efecto de la comida: En individuos sanos, las comidas con un alto contenido en grasa redujeron la exposición sistémica a everolimus 10 mg (medido como AUC) en un 22% y la concentración plasmática máxima Cmax en un 54%. Las comidas ligeras en grasa redujeron el AUC en un 32% y la Cmax en un 42%. Sin embargo, la comida no tuvo un efecto evidente sobre el perfil tración-tiempo de la fase posterior a la absorción.

Distribución: La relación sangre-plasma de everolimus, que es dependiente de la concentración en el intervalo de 5 a 5.000 ng/ml es de 17% a 73%. En pacientes con cáncer tratados con 10 mg/día de everolimus, aproximadamente el 20% de la concentración de everolimus en sangre total está retenida en el plasma. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 74% tanto en individuos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

En pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (Vd) fue de 191 I para el compartimento central y de 517 I para el compartimento periférico

Biotransformación: Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y de PgP. Después de la administración oral, everolimus es el principal componente circulante en la sangre humana. Se han detectado en el plasma humano seis metabolitos principales de everolimus, incluyendo tres metabolitos monohidroxilados, dos productos de anillo abierto hidrolíticos, y un conjugado fosfatidilcolina de everolimus. También se identificaron estos metabolitos en especies animales utilizadas en los estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que el propio everolimus. Por tanto, everolimus se considera que es la que contribuye de forma mayoritaria a la actividad farmacológica general.

Eliminación: La media del valor de aclaramiento oral (CL/F) de everolimus después de la administración de 10 mg diarios en pacientes con tumores sólidos avanzados fue de 24,5 l/h. La vida media de eliminación de everolimus es de aproximadamente 30 horas.

No se han llevado a cabo estudios específicos de excreción en pacientes con cáncer; sin embargo, se dispone de datos de los estudios realizados en pacientes trasplantados. Después de la administración de una dosis única de everolimus marcado radiactivamente junto con ciclosporina, el 80% de la radiactividad se recuperó en las heces, mientras el 5% se excretó en la orina. La sustancia original no se detectó en la orina ni en las heces.

Farmacocinética en el estado estacionario: Después de la administración de everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados, el AUCO-T en el estado estacionario fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 5 a 10 mg diarios. Se alcanzó el estado estacionario a las 2 semanas. La Cmax es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. La tmax se alcanza 1-2 horas después de la dosis. Se observó una correlación significativa entre la AUC0-т y la concentración valle pre-dosis en el estado estacionario.

## -Insuficiencia hepática: La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de everolimus fue

evaluada en dos estudios de dosis única oral de everolimus comprimidos en 8 y 34 individuos con función hepática alterada respecto a individuos con función hepática normal.

En el primer estudio, el AUC media de everolimus en 8 individuos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) fue el doble de la determinada en 8 individuos con función hepática normal.

En el segundo estudio de 34 individuos con diferente función hepática alterada en comparación con los individuos normales, se observó un aumento de 1,6 veces; 3,3 veces y 3,6 veces en la exposición (es decir AUC0-inf) para individuos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A),

moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), respectivamente. Las simulaciones farmacocinéticas de dosis múltiples apoyan las recomendaciones de dosis en individuos con insuficiencia hepática en función de su estado de Child-Pugh.

En base a los resultados de los dos estudios, se recomienda realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Insuficiencia renal: En un análisis farmacocinético en una población de 170 pacientes con

tumores sólidos avanzados, no se detectó una influencia significativa del aclaramiento de creatinina (25-178 ml/min) sobre el cociente CL/F de everolimus. La insuficiencia renal posttransplante (intervalo de aclaramiento de creatinina: 11-107 ml/min) no afectó la farmacocinética de everolimus en pacientes trasplantados.

Pacientes de edad avanzada: En una evaluación farmacocinética en una población de pacientes con cáncer, no se detectó una influencia significativa de la edad (27-85 años) sobre el aclaramiento oral de everolimus.

Características étnicas: El aclaramiento oral (CL/F) es similar en pacientes con cáncer japoneses y caucásicos con funciones hepáticas similares. En base a un análisis farmacocinético de la población, el valor de CL/F es una media del 20% superior en pacientes trasplantados negros.

<u>Datos preclínicos sobre seguridad:</u> El perfil de seguridad preclínica de everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos minipigs, monos y conejos. Los principales órganos diana fueron los sistemas reproductores femenino y masculino de diversas especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de esperma en los epidídimos y atrofia uterina) en varias especies; los pulmones (aumento de macrófagos alveolares) en ratas y ratones; páncreas

(degranulación y vacuolación de células exocrinas en monos y minicerdos, respectivamente, y degeneración de las células de los islotes en monos), y los ojos (opacidades lenticulares en la línea de sutura anterior) sólo en ratas. En ratas se observaron cambios menores en los riñones (exacerbación de la lipofuscina relacionada con la edad en el epitelio tubular, aumentos en hidronefrosis) y en ratones (exacerbación de lesiones de base). No se observaron indicaciones de toxicidad en los riñones en monos o minipigs. Everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis

crónica en ratas, infección en el plasma y el corazón por el virus de Coxsackie en monos, infección del tracto gastrointestinal por coccidios en minipigs, lesiones de la piel en ratones y monos). Estos efectos se observaron generalmente a unos niveles de exposición sistémica dentro del intervalo de la exposición terapéutica o superior, con la excepción de los efectos en ratas, que aparecieron por debajo de la exposición terapéutica debido a una elevada distribución a tejidos.

En un estudio de fertilidad en ratas machos, se vio afectada la morfología testicular con dosis de 0,5 mg/kg y superiores, así como la motilidad espermática, el recuento de cabezas de espermatozoides y los niveles de testosterona plasmática disminuyeron a 5 mg/kg que causó una reducción de la fertilidad masculina. Se observó evidencia de reversibilidad

En estudios de reproducción en animales no se vio afectada la fertilidad femenina. Sin embargo, dosis de everolimus por vía oral en ratas hembras de ≥0,1 mg/kg (aproximadamente 4% de la AUC0-24h en pacientes que reciben una dosis de 10 mg diarios) provocaron aumentos en las pérdidas pre-implementación.

Everolimus cruzó la placenta y causó toxicidad al feto. En ratas, everolimus causó embrio/fototoxicidad a la exposición sistémica por debajo del nivel terapéutico. Esto se manifestó como mortalidad y reducción en el peso fetal. La incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas (p.ej. fisura esternal) aumentó a 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, fue evidente la embriotoxicidad en un aumento de resorciones tardías.

Los estudios de genotoxicidad que cubrieron los objetivos genotóxicos relevantes no mostraron evidencia de actividad clastogénica o mutagénica. La administración de everolimus durante un periodo de hasta 2 años, no indicó ningún potencial oncogénico en ratones y ratas hasta las dosis más altas, correspondientes respectivamente a 3,9 y 0,2 veces la exposición clínica estimada.

#### INDICACIONES:

-Cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo: Everolimus está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo

-Tumores neuroendocrinos de origen pancreático: Everolimus está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

-Tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar: Everolimus está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar no funcionantes, no resecables o metastásicos, bien diferenciados (Grado 1 o Grado 2), en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

-Carcinoma de células renales: Everolimus 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).

#### POSOLOGÍA:

El tratamiento con Everolimus deberá iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Dosis habitual: 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 inacentable

Si el paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino tomar la siguiente dosis prescrita según la pauta habitual.

Aiuste de dosis debida a reacciones adversas. El tratamiento de las reacciones adversas sospechadas graves v/o no tolerables puede precisar una reducción de la dosis v/o una interrupción temporal del tratamiento con Everolimus Normalmente, no es preciso un ajuste de dosis para reacciones adversas de Grado 1. Si se necesita una reducción de la dosis, la dosis recomendada es de 5 mg al día y no debe reducirse por debajo de 5 mg diarios.

La Tabla 1 resume las recomendaciones para el ajuste de la dosis para reacciones adversas

## Tabla 1 - Recomendaciones para el ajuste de la dosis

	Ajuste de dosis de Everolimus
Grado 2	Considerar la interrupción del tratamiento hasta que mejoren los
	síntomas a Grado ≤1.
	Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	Interrumpir el tratamiento si no se consigue una recuperación en 4
	semanas.
Grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que los síntomas pasen a Grado ≤1.
	Considerar el reinicio del tratamiento a la dosis de 5 mg al día. Si la toxicidad recurre a Grado 3, se debe considerar la interrupción del
	Irratamiento.
Grado 4	Interrumpir el tratamiento.
	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado≤1.
GIAGO 2	Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Si la estomatitis recurre a Grado 2, interrumpir la dosis hasta la
	recuperación a Grado ≤1.
	Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado <1.
	Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
Grado 4	Interrumpir el tratamiento.
Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no se requiere ajuste de dosis.
	Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpir temporalmente la dosis
	hasta la recuperación a Grado ≤1.
	Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Si la toxicidad recurre a Grado 2, interrumpir el tratamiento hasta la
	recuperación a Grado ≤1.
	Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤1.
	Considerar reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. Si la toxicidad recurre a Grado 3, considerar la interrupción.
0	
	Interrumpir el tratamiento.
	No se requiere ajuste de dosis.
Grado 3	Interrupción temporal de la dosis.
	Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	Interrumpir el tratamiento.
	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤1
	(≥75x10°/l). Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤1
	(≥75x10°/l). Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. No se requiere aiuste de la dosis.
	ino se requiere ajuste de la dosis.
	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤2
	(≥1x10°/l). Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤2
	(≥1x10°/l). Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤2
	(≥1,25x10°/l) y sin fiebre. Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	Interrumpir el tratamiento.
	nenclatura común para acontecimientos adversos (CTCAE) v3.0 del
	Grado 3  Grado 4  Grado 2  (<75, ≥50x10²/1)  Grado 3 y 4  (<50x10²/1)  Grado 3 y 4  (<0.5x10²/1)  Grado 3 y 4  (<0.5x10²/1)  Grado 4

#### Poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada (≥65 años): No es necesario ajustar la dosis.
- Insuficiencia renal: No es necesario aiustar la dosis
- -Insuficiencia hepática
- •Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A): La dosis recomendada es de 7,5 mg diarios. •Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B): La dosis recomendada es de 5 mg diarios
- •Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C): Everolimus sólo está recomendado si el beneficio esperado supera el riesgo. En este caso, no debe superarse una dosis de 2,5 mg diarios. Se deben realizar ajustes de dosis si el estado hepático del paciente (Child-Pugh) cambia
- Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Everolimus en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

#### MODO DE USO:

Este producto 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 Everolimus deben tragarse enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse

## CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de rapamicina o a alguno de los excipientes de la fórmula

#### REACCIONES ADVERSAS:

Infecciones e infestaciones

Resumen del perfil de seguridad: El perfil de seguridad está basado en datos agrupados de 2.672 pacientes tratados con everolimus en diez ensayos clínicos, que consisten en cinco ensavos fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y cinco ensavos abiertos fase I y fase II, relacionado con las indicaciones autorizadas.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia 1/10) a partir de los datos de seguridad agrupados fueron (en orden decreciente); estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náusea, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edema periférico, hiperglucemia, astenia, prurito, disminución de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y

Las reacciones adversas de Grado 3-4 más frecuentes (incidencia ≥1/100 a <1/10) fueron estomatitis, anemia, hiperglucemia, infecciones, fatiga, diarrea, neumonitis, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, proteinuria, linfopenia, hemorragia, hipofosfatemia, erupción, hipertensión, neumonía, aumento de alanino aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y diabetes mellitus. Los grados siguen la clasificación CTCAE, versión 3.0 y 4.03.

## Tabla 2 - Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Muy frecuentes	Infecciones *, *				
Trastornos de la sangre y del si	Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Muy frecuentes	Anemia				
Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia				
Poco frecuentes	Pancitopenia				
Raras	Aplasia pura de glóbulos rojos				
Trastornos del sistema inmunol					
Poco frecuentes	Hipersensibilidad				
Trastornos del metabolismo y d	e la nutrición				
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia				
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipemia, hipopotasemia, deshidratación, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos	T. C.				
Frecuentes	Insomnio				
Trastornos del sistema nervioso					
Muy frecuentes	Disgeusia, cefalea				
Poco frecuentes	Ageusia				
Trastornos oculares	ryeusia				
Frecuentes	Edema palpebral				
Poco frecuentes	Conjuntivitis				
Trastornos cardiacos	portjuntivitio				
Poco frecuentes	Incuficiencia cardiaca congestiva				
Trastornos vasculares	Insuficiencia cardiaca congestiva				
Frecuentes	Hamorragia b hiportonojón				
	Hemorragia <sup>b</sup> , hipertensión				
Poco frecuentes	Sofocos, trombosis venosa profunda				
Desconocida	Linfoedema				
Trastornos respiratorios, torácio					
Muy frecuentes	Neumonitis °, epistaxis, tos				
Frecuentes	Disnea				
Poco frecuentes	Hemoptisis, embolismo pulmonar				
Raras	Síndrome de distress respiratorio agudo				
Trastornos gastrointestinales					
Muy frecuentes	Estomatitis d, diarrea, náuseas				
Frecuentes	Vómitos, sequedad en la boca, dolor abdominal, inflamación de las mucosas,				
	dolor bucal, dispepsia, disfagia				
Trastornos hepatobiliares					
Frecuentes	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa increased				
Trastornos de la piel y del tejido	subcutáneo				
Muy frecuentes	Erupción, prurito				
Frecuentes	Sequedad de la piel, alteración de las uñas, alopecia leve, acné, eritema, onicoclasis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, exfoliación de la piel,				
	lesión cutánea				
Raras	Angioedema				
Trastornos musculoesquelético					
Frecuentes	Artralgia				
Trastornos renales y urinarios					
Frecuentes	Proteinuria*, aumento de creatinina en sangre, insuficiencia renal*				
Poco frecuentes	Aumento de la orina durante el día, insuficiencia renal aguda*				
Trastornos del aparato reproduc					
Frecuentes	Menstruación irregular °				
Poco frecuentes	Amenorrea °				
Trastornos generales y alteracio	nes en el lugar de la administración				
Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico				
Frecuentes	Pirexia				
Poco frecuentes	Dolor en el pecho no cardiaco, alteración en la cicatrización de heridas				
Exploraciones complementarias					
Muy frecuentes	Disminución del peso				
* Ver también subsección "Descrip					
a Incluye todas las reacciones dentro de la clasificación de sistemas órganos "infecciones e infestaciones"					
Incluye todas las reacciones den incluyendo (frecuentes) neumonía	tro de la clasificación de sistemas órganos "infecciones e infestaciones" , infección del tracto urinario; (poco frecuentes) bronquitis, herpes zóster,				
<sup>a</sup> Incluye todas las reacciones den incluyendo (frecuentes) neumonía sepsis, abscesos y casos aislados	tro de la clasificación de sistemas órganos "infecciones e infestaciones" infección del tracto urinario; (poco frecuentes) bronquitis, herpes zóster, de infecciones oportunistas (p.ej. aspegilosis, candidiasis, neumonía por				
a Incluye todas las reacciones den incluyendo (frecuentes) neumonía sepsis, abscesos y casos aislados pneumocystis jirovecii (carinii) (NP	tro de la clasificación de sistemas órganos "infecciones e infestaciones" infección del tracto urinario; (poco frecuentes) bronquitis, herpes zóster, de infecciones oportunistas [p.ej. aspergilosis, candidiasis, neumonía por J, NPC) y hepatitis B] y (traras) miocarditis vírica.				
Incluye todas las reacciones de incluyendo (frecuentes) neumonía sepsis, abscesos y casos aislados pneumocystis jirovecii (carinii) (NP Incluye diferentes acontecimiento	tro de la clasificación de sistemas órganos "infecciones e infestaciones", infección del tracto urinario: (poco frecuentes) bronquitis, herpes zóster, de infecciones oportunistas [p.e], aspergilosis, candidiasis, neumonía por J, INPO) y hepatitis B] y (raras) miocarditis virica. se de sangrado de diversas localizaciones no enumerados individualmente.				
a Incluye todas las reacciones den incluyendo (frecuentes) neumonía sepsis, abscesso y casos aislados pneumocystis jirovecii (carinii) (NP lincluye diferentes acontecimient c Incluye (frecuentes) neumonitis,	tro de la clasificación de sistemas órganos "infecciones e infestaciones" infección del tracto urinario; (poco frecuentes) bronquitis, herpes zóster, de infecciones oportunistas [p.ej. aspergilosis, candidiasis, neumonía por J, NPC) y hepatitis B] y (raras) miocarditis vírica. so de sangrado de diversas localizaciones no enumerados individualmente. enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y (raras) hemorragia				
Incluye todas las reacciones den incluyendo (frecuentes) neumonia sepsis, abscesos y casos aislados pneumocystis jirovecii (carinii) (NF incluye diferentes acontecimient fincluye (frecuentes) neumonitis, alveolar pulmonar, toxicidad pulmo	tro de la clasificación de sistemas órganos "infecciones e infestaciones" infección del tracto urinario; (poco frecuentes) bronquitis, herpes zóster, de infecciones oportunistas [p.ej. aspergilosis, candidiasis, neumonía por J, NPC) y hepatitis B] y (raras) miocarditis vírica. so de sangrado de diversas localizaciones no enumerados individualmente. enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y (raras) hemorragia				

Frecuencia basada en el número de muieres de 10 a 55 años de edad junio.2en los datos agrupados

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: En ensavos clínicos y notificaciones espontáneas postautorización, everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de hepatitis B. incluyendo casos con desenlace fatal. La reactivación de infección es un efecto esperado durante periodos de inmunosupresión.

En ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas postautorización, se ha asociado everolimus con acontecimientos de insuficiencia renal (incluyendo casos con desenlace fatal) y proteinuria. Se recomienda controlar la función renal.

. En los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas poscomercialización, everolimus se ha asociado con casos de amenorrea (amenorrea secundaria y otras irregularidades

En los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas post autorización, everolimus se ha asociado con casos de neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC), algunos con

En los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas post autorización se ha notificado casos de angioedema con y sin uso concomitante de inhibidores de ECA.

Pacientes de edad avanzada: En la agrupación de datos de seguridad, el 37% de los pacientes tratados con everolimus tenían ≥65 años de edad. El número de pacientes con una reacción adversa que supuso la interrupción del tratamiento con el medicamento fue superior en pacientes con ≥65 años de edad (20% frente 13%). Las reacciones adversas más frecuentes que supusieron la interrupción del tratamiento fueron neumonitis (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial), estomatitis, fatiga y disnea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: https://www.mspbs.gov.py Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a

Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento.

Para más informaciones: farmacovigilancia.dnvs@mspbs.gov.py

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Neumonitis no infecciosa: La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido everolimus. En pacientes tratados con everolimus se ha notificado neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial) de forma frecuente. Algunos casos fueron graves v. 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. Se debe descartar la presencia de infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (NPJ, NPC) en el diagnóstico diferencial de neumonitis no infecciosa. 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 everolimus sin ajustar la dosis. Si los síntomas son moderados (Grado 2) o graves (Grado 3), puede estar indicado el uso de corticos teroides hasta que los síntomas clínicos desaparezcan

Para pacientes que requieren el uso de corticoesteroides para el tratamiento de neumonitis no infecciosa, se puede considerar la profilaxis para neumonía por Pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC).

Infecciones: Everolimus tiene propiedades inmunosupresoras y puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o por protozoos, incluyendo infecciones causadas por patógenos oportunistas (ver sección 4.8). En pacientes tratados con everolimus se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas, tales como aspergilosis, candidiasis o neumonía por Pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC) e infecciones víricas incluyendo reactivación del virus de la hepatitis B. Algunas de estas infecciones han sido graves (p.ej. provocando sepsis, insuficiencia respiratoria o hepática) y ocasionalmente con desenlace mortal

Los médicos y los pacientes deberán ser conscientes del aumento de riesgo de infección con everolimus. Las infecciones previas deberán tratarse adecuadamente y haberse curado completamente antes de iniciar el tratamiento con everolimus. Durante el tratamiento con everolimus, deberán estar alerta para detectar los signos y síntomas de infección; si se diagnostica una infección, establecer el tratamiento adecuado rápidamente y considerar la interrupción del tratamiento con everolimus.

Si se diagnostica una infección fúngica sistémica invasiva, el tratamiento con everolimus deberá interrumpirse de inmediato y permanentemente y el paciente deberá recibir el tratamiento antifúngico adecuado.

Se han notificado casos de neumonía por Pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC), algunos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron everolimus. La NPJ/NPC se puede asociar con el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Se debe considerar el uso de profilaxis para NPJ/NPC cuando se requiera el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad: Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con everolimus, que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, anafilaxis, disnea, sofocos, dolor en el pecho o angioedema (p.ei, hinchazón en las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA):
Los pacientes que toman de forma concomitante un inhibidor de la ECA (p.ej. ramipril) pueden

tener un mayor riesgo de sufrir angioedema (p.ej. hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Estomatitis: En pacientes tratados con everolimus la presencia de estomatitis, incluyendo úlceras en la boca y mucositis bucal es la reacción adversa notificada de forma más frecuente La estomatitis aparece principalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento Un estudio de un único brazo en pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas tratadas con everolimus más exemestano sugirió que una solución oral de corticoides sin alcohol, administrada como enjuage bucal durante las primeras 8 semanas de tratamiento, puede disminuir la incidencia y gravedad de la estomatitis. Por lo tanto, el manejo de la estomatitis puede incluir el uso profiláctico y/o terapéutico de tratamientos tópicos, tales como una solución oral de corticoides sin alcohol en forma de enjuague bucal. Sin embargo, se deben evitar los productos que contengan alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo y derivados del tomillo ya que pueden exacerbar la condición. Se recomienda el control de la aparición de infecciones fúngicas y su tratamiento, especialmente en pacientes que están siendo tratados con medicamentos a base de corticoides. No deberán utilizarse agentes antifúngicos a menos que se hava diagnosticado una infección fúngica.

Insuficiencia renal: En pacientes tratados con everolimus se han observado casos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace fatal. La función renal se debe controlar especialmente en los pacientes que tienen factores de riesgo

adicionales que pueden alterar más la función renal.

## Pruebas de laboratorio y controles:

Función renal: Se han notificado casos de elevaciones de creatinina sérica, normalmente leves, y proteinuria. Se recomienda controlar la función renal, incluyendo la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteínas en orina o de creatinina sérica antes de empezar el tratamiento con everolimus y periódicamente después.

Glucosa en sangre: Se ha notificado hiperglucemia. Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes de empezar el tratamiento con everolimus y periódicamente después. Se recomienda un control más frecuente cuando everolimus se administra de forma conjunta con otros medicamentos que pueden inducir hiperglucemia. Si es posible, deberá conseguirse un control glucémico óptimo del paciente antes de empezar el tratamiento con everolimus.

Lípidos en sangre: Se ha notificado dislinemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Se recomienda el control del colesterol y los triglicéridos en la sangre antes de empezar el tratamiento con everolimus y periódicamente después, así como el maneio con el tratamiento médico adecuado.

Parámetros hematológicos: Se ha notificado disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas. Se recomienda el control del hemograma completo antes de empezar el tratamiento con everolimus y periódicamente después.

Tumores carcinoides funcionantes: En un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con tumores carcinoides funcionantes, se comparó everolimus más octreotida depot con placebo más octreotida depot. El estudio no alcanzó la variable principal de eficacia (supervivencia libre de progresión [SLP]) y el análisis intermedio de supervivencia global (SG) favoreció numéricamente el brazo de placebo más octreotida depot. Por lo tanto, no se ba establecido la seguridad y eficacia de everolimus en pacientes con tumores carcinoides

Factores pronósticos en tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal; En pacientes con tumores neuroendocrinos gastrointestionales no funcionantes y con factores pronóstico basales buenos, p.ej. tumor primario con origen en el íleon y valores de cromogranina A normales o sin afectación ósea, se debe realizar una valoración individual del beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con everolimus Se ha notificado una evidencia limitada de SLP en el subgrupo de pacientes con tumor primario con origen en el íleon.

Interacciones: Deberá evitarse la administración conjunta con inhibidores e inductores de CYP3A4 y/o de la bomba de flujo de varios fármacos, la glicoproteina P (PgP). Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor o un inductor moderado de CYP3A4 v/o de PgP, pueden considerarse ajustes de dosis de everolimus, en base a la AUC prevista.

El tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de everolimus. 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 dee Everolimus y de inhibidores potentes

Se debe tener precaución cuando se administre everolimus en combinación con sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico, debido a la posibilidad de interacciones entre los fármacos. Si se administra everolimus con sustratos de CP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico (p.ei, pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina o derivados de alcaloides del cornezuelo del centeno), se debe controlar al paciente por la aparición de reacciones adversas descritas en la información de producto del sustrato de CYP3A4 administrado por vía oral.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) se observó un aumento de la exposición a everolimus. Sólo se recomienda el uso de everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) si el beneficio potencial supera el riesgo.

No se dispone en la actualidad de datos clínicos de eficacia y seguridad que permitan sustentar recomendaciones de ajuste de dosis para el manejo de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia henática

Vacunas: Durante el tratamiento con everolimus deberá evitarse el uso de vacunas vivas.

Complicaciones en la cicatrización de heridas: La alteración en la cicatrización de heridas en un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluyendo everolimos. Por lo tanto, deberá tenerse precaución con el uso de everolimus en el periodo peri-quirúrgico.

Complicaciones de la radioterapia: Se han notificado reacciones graves e intensas a la radiación (tales como esofagitis por radiación, neumonitis por radiación y daño cutáneo por radiación), incluyendo casos mortales, cuando se tomó everolimus durante la radioterapia o poco tiempo después. Por lo tanto, se debe tener precaución debido a la potenciación de la toxicidad de la radioterapia, en pacientes que tomen everolimus con una estrecha relación temporal con la radioterapia.

Además, se ha notificado el síndrome de recuerdo de la radiación (SRR) en pacientes tratados con everolimus que han recibido radioterapia en el pasado. En caso de aparición del SRR, se debe considerar la interrupción o la finalización del tratamiento con everolimus.

Advertencias relacionadas con excipientes: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## Uso durante el embarazo y la lactancia

-Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres: Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción altamente efectivo (p.ei.métodos de control de la natalidad hormonales sin estrógeno orales, inyectados, o implantes, anticonceptivos basados en progesterona, histerectomía, ligadura de trompas, abstinencia completa, métodos de barrera, dispositivos intrauterinos [DIU], v/o esterilización femenina/masculina), mientras reciben tratamiento con everolimus, y hasta 8 semanas después de finalizar el tratamiento. No se debe prohibir a los pacientes varones si desean intentar tener hijos.

-Embarazo: No existen datos adecuados sobre el uso de everolimus en muieres embarazadas Los estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad reproductiva incluyendo embriotoxicidad y fetotoxicidad. Se desconoce el riesgo potencial para las personas

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 durante el tratamiento y durante las 2 semanas después de la última dosis.

Fertilidad: Se desconoce el potencial de everolimus para causar infertilidad en pacientes hombres y mujeres, sin embargo, en pacientes mujeres se ha observado amenorrea (amenorrea secundaria y otras irregularidades menstruales) y un desequilibrio asociado de hormona luteinizante (LH)/hormona estimulante del folículo (FSH). En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con everolimus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de everolimus 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

## RESTRICCIONES DE USO:

Este producto debe administrarse con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática y renal, infecciones bacterianas, fúngicas y virales frecuentes, diabetes, dislipidemia, estomatitis, discrasias sanguíneas,

## INTERACCIONES:

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 que se adjunta a continuación se detallan las interacciones conocidas y teóricas con inhibidores e inductores seleccionados de CYP3A4 y de PaP.

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

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 la células intestinales.

#### Efectos de otros principios activos sobre everolimus

interacción	Proporción media geométrica (intervalo observado)	conjunta
Inhibidores potentes deCYP3A4/	/PgP	
Ketoconazol		No se recomienda el tratamiento concomitante de everolimus y de inhibidores potentes.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol		
Telitromicina, claritromicina	No estudiados. Se espera un aumento importante en la concentración de everolimus.	
Nefazodona		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		

Interacción - Cambio en la

dardriavii, iridiriavii, riciiiriavii		
		•
Inhibidores moderados de CYP	3A4/PgP	
Eritromicina	AUC ↑4,4- veces (intervalo 2,0-12,6) Cmax ↑2,0- veces (intervalo 0,9-3,5)	Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP. S
Imatinib	AUC ↑ 3,7- veces Cmax ↑ 2,2- veces	os pacientes necesitan la administració conjunta de un inhibidor moderado de CYPSA o de PgP, puede considerarse la reducción o dosis a 5 mg diarios o 2,5 mg diarios. S embargo, no hay datos clínicos con este ajust de dosis. Debido a la variabilidad entre sujeto los ajustes de dosis recomendados pueden n
Verapamilo	AUC ↑3,5- veces (intervalo 2,2-6,3) Cmax ↑2,3- veces (intervalo 1,3-3,8)	
Ciclosporina oral	AUC †2,7- veces (intervalo 1,5-4,7) Cmax †1,8- veces (intervalo 1,3-2,6)	ser óptimos en todos los individuos, por tanto se recomienda un estrecho control de la: reacciones adversas. Si se interrumpe e tratamiento con un inhibidor moderado, se debr
Fluconazol	No estudiados. Se espera un	considerar un periodo de lavado de al menos 2 a 3 días (tiempo medio de eliminación para los inhibidores moderados más utilizados) antes
Diltiazem	aumento en la exposición.	
Dronedarona	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	de que la dosis de everolimus vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración
Amprenavir, fosamprenavir	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	concomitante.
Zumo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/PgP	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente).	Deberá evitarse la combinación.

Inductores potentes y moderados deCYP3A4				
Rifampicina	AUC ↓63% (intervalo 0-80%) Cmax ↓58% (intervalo 10-70%)	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 de CYP3A4.		
Dexametasona	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	la dosis de everolimus de 10 mg al día a 20 mg al día utilizando aumentos de dosis de 5 mg c menos aplicados en el Día 4 y 8 tras el inicio de inductor. Esta dosis de everolimus se predice para ajustar el AUC al intervalo observado sir		
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	inductores. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Si se interrumpe e tratamiento con un inductor, se debe considera un periodo de lavado de al menos 3 a 5 días		
Efavirenz, nevirapina	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	(tiempo razonable para la desaparición de I		
Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	No estudiados. Se espera una disminución importante en la exposición.	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. Un estudio de interacción en individuos sanos demostró que la administración conjunta de una dosis oral de midazolam. un sustrato sensible de CYP3A, con everolimus supuso un aumento del 25% en la Cmax de midazolam y un aumento del30% en la AUC(0-inf) de midazolam. Es probable que el efecto sea debido a la inhibición del CYP3A4 intestinal por parte de everolimus. Por tanto, everolimus puede afectar la biodisponibilidad de los sustratos de CYP3A4 administrados conjuntamente por vía oral. Sin embargo, no se espera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los sustratos de CYP3A4 administrados sistémicamente.

La administración concomitante de everolimus y octreotida depot aumentó la Cmin de octreotida conuna proporción media geométrica (everolimus/placebo) de 1.47. No se ha podido establecer un efecto clínicamente significativo sobre la respuesta de eficacia a everolimus en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados.

La administración conjunta de everolimus y exemestano aumentó la Cmin y la C2h de exemestano en un 45% y un 64% respectivamente. Sin embargo, los correspondientes niveles de estradiol en el estado estacionario (4 semanas) no fueron diferentes entre los dos brazos de tratamiento. No se observó un aumento en las reacciones adversas relacionadas con exemestano en los pacientes con cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo que recibieron la combinación. El aumento en los niveles de exemestano es poco probable que tenga un impacto sobre la eficacia o la seguridad.

Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA):

Los pacientes que toman de forma concomitante un inhibidor de la ECA (p.ej. ramipril) pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema.

Vacunas: La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada durante el tratamiento con everolimus, v. por lo tanto, la vacuna puede ser menos efectiva. Deberá evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con everolimus. Algunos ejemplos de vacunas vivas son: influenza intranasal, sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), fiebreamarilla, varicela y la vacuna antitifoidea Ty21a,

## 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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos, Asunción, Paraguay Tel.: (595-21) 220 418.

## PRESENTACIONES:

-Caias conteniendo 30 y 60 comprimidos.

-Paquetes envueltos en termocontraible conteniendo 100 blíster de 10 comprimidos (presentación hospitalaria).

ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE (INFERIOR A 30°C). MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A. División Bioeticos - Atilio Galfre Nº 151 y Calle 1 San Lorenzo, Paraguay - Tel.: (595 21) 521 390 (R.A.) laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes - Reg. N° 2837 Autorizado en Paraguay por la DINAVISA. Industria Paraguaya



