

Lípidos en sangre: Se ha notificado dislipemia (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 manejo 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 ha establecido la seguridad y eficacia de everolimus en pacientes con tumores carcinoides funcionantes.

Factores pronósticos en tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal: En pacientes con tumores neuroendocrinos gastrointestinales 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 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 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 deeEverolimus 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.ej. 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 hepática.

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 everolimus. 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.ej. 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], y/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 mujeres 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 el tratamiento con everolimus.

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 deCYP3A4 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 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.

Principio activo por interacción	Interacción - Cambio en la AUC/Cmax de Everolimus Proporción media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
----------------------------------	---	--

<i>Inhibidores potentes deCYP3A4/PgP</i>		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-veces (intervalo 11,2-22,5) Cmax ↑4,1- veces (intervalo 2,6-7,0)	No se recomienda el tratamiento concomitante de everolimus y de inhibidores potentes.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	No estudiados. Se espera un aumento importante en la concentración de everolimus.	
Telitromicina, claritromicina		
Nefazodona		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		

<i>Inhibidores moderados de CYP3A4/PgP</i>		
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. 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 2,5 mg diarios. 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. Si se interrumpe el tratamiento con un inhibidor moderado, se debe considerar un periodo de lavado de al menos 2 a 3 días (tiempo medio de eliminación para los inhibidores moderados más utilizados) antes de que la dosis de everolimus vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración concomitante.
Imatinib	AUC ↑ 3,7- veces Cmax ↑ 2,2- veces	
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)	
Fluconazol	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	Deberá evitarse la combinación.
Diltiazem	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Dronedarona	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Emprenavir, fosamprenavir	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Zumo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/PgP	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente).	

<i>Inductores potentes y moderados deCYP3A4</i>		
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 la dosis de everolimus de 10 mg al día a 20 mg al día utilizando aumentos de dosis de 5 mg o menos aplicados en el Día 4 y 8 tras el inicio del inductor. Esta dosis de everolimus 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, se debe considerar un periodo de lavado de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desaparición de la inducción enzimática), antes que la dosis de everolimus vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta.
Dexametasona	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Efavirenz, nevirapina	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	No estudiados. Se espera una disminución importante en la exposición.	

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 de10 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 octeotida 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 aniotensina (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, y 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), fiebreamariilla, 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:

-Cajas 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.



BIOETICOS

Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**

División Bioéticos - Atilio Galfre N° 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

