

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	EVEROLIMUS 10 mg
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	10,0 mg
Presentación:	Estuche por una tira de AL/AL con 10 tabletas.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT. LTD., Padra, India.
Número de Registro Sanitario:	M-21-018-L04
Fecha de Inscripción:	15 de abril de 2021.
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Everolimus	10,0 mg*
*Se adiciona un 5 % de exceso	
Lactosa monohidratada	80,0 mg
Lactosa anhidra	167,7 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Indicado para el carcinoma celular renal avanzado (RCC).

Para el tratamiento del complejo esclerosis tuberosa (TSC) con angiomiolipoma que no requiera cirugía inmediata.

Para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con receptor hormonal positivo de cáncer de mama avanzado en combinación con un inhibidor aromatasa.

Contraindicaciones:

Everolimus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al everolimus, rapamicina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones:

Debe tenerse precaución cuando Everolimus se toma en combinación con sustratos CYP3A4 administrados oralmente con un índice terapéutico estrecho, debido al potencial de interacciones medicamentosas. Si Everolimus se toma con sustratos CYP3A4 administrados oralmente con un índice terapéutico estrecho (ej. pimozida, terfenadina,

astemizol, cisaprida, quinidina o derivados del alcaloide ergot), el paciente debe monitorearse para efectos indeseables descritos en la información del producto para la administración oral del sustrato CYP3A4.

Insuficiencia hepática

Everolimus no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Vacunaciones

Debe evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Everolimus.

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Complicaciones en la curación de heridas

Las complicaciones en la curación de las heridas es un efecto clásico de los derivados de rapamicina, incluyendo al Everolimus.

Debe tenerse precaución con el uso de Everolimus en el período peri-quirúrgico.

Fertilidad

Basado en los resultados no clínicos, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con everolimus.

Trastornos en la Fertilidad

Basado en los resultados no clínicos, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con everolimus.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Infecciones

Infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, infecciones micobacterianas, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas, tales como aspergilosis o candidiasis e infecciones virales, incluyendo reactivación del virus de hepatitis B, han ocurrido en pacientes que toman everolimus.

Everolimus tiene propiedades inmunosupresoras y puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, virales o protozoarias, incluyendo infecciones con patógenos oportunistas.

Los médicos y los pacientes deben estar conscientes del incremento de riesgo de infección con everolimus. Debe completarse el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas pre-existentes antes de iniciar el tratamiento con everolimus. Si se hace un diagnóstico de infección fúngica invasiva, discontinuar el tratamiento con everolimus y tratar con la terapia antifúngica apropiada..

Eventos de fallo renal

Todos los casos de fallo renal, algunos con resultados fatales, se han observado en pacientes tratados con Everolimus. La función renal de los pacientes debe monitorearse particularmente en los pacientes que tienen riesgos adicionales que pudieran afectar posteriormente la función renal.

Reacciones de hipersensibilidad

Con everolimus se han observado reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas que incluyen, pero no se limitan a, anafilaxia, disnea, sonrojo, dolor en el pecho o angioedema.

Neumonitis no-infecciosa

Se ha descrito neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial) en el 12% de los pacientes que toman Everolimus. Algunos casos fueron severos y, en raras ocasiones, con resultado fatal. Debe considerarse un diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presenten signos o síntomas respiratorios no específicos, tales como hipoxia, efusión pleural, tos o disnea y en los cuales se haya excluido por investigaciones apropiadas infecciones, neoplasia y otras causas no medicinales. Los pacientes deben estar advertidos de avisar rápidamente cualquier síntoma respiratorio nuevo o empeoramiento.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas serias siguientes se discuten detalladamente en otra sección [ver Advertencias y Precauciones]:

Neumonitis no infecciosa

Infecciones

Úlceras orales

Fallo renal

Trastornos Gastrointestinales

Estomatitis^a, Diarrea, Náusea, Vómito

Infecciones e Infestaciones^b

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Astenia, Fatigae. Edema periférico, Pirexia, Inflamación mucosa

Trastornos respiratorios, torácicos y mediatinales

Tos, Disnea, Epistaxis, Neumonitis^c

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Rash, Prurito, Piel seca

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Anorexia

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza, Disgeusia

Trastornos del tejido musculoesquelético y conjuntivo

Dolor en las extremidades

^a Estomatitis (incluyendo stomatitis aftosa), y ulceración de la boca y la lengua.

^b Incluye todos los términos preferentes dentro de clases de sistemas de órganos "infecciones e infestaciones" siendo el más común nasofaringitis (6%), neumonía (6%), infecciones del tracto urinario (5%), bronquitis (4%), sinusitis (3%), y también incluye aspergilosis (<1 %), candidiasis (<1 %), y sepsis (<1%).

^c Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, hemorragia pulmonar alveolar, toxicidad pulmonar y alveolitis.

EFFECTOS EN LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO

Hematología^a

Disminución de la Hemoglobina, disminución de los Linfocitos, disminución de las Plaquetas, disminución de los Neutrófilos.

Química Clínica: Incremento del Colesterol, incremento de los Triglicéridos. Incremento de la Glucosa, incremento de la Creatinina, disminución del Fosfato, incremento de la Aspartato aminotransferasa (AST). Incremento de la Alanina aminotransferasa (ALT), incremento de la Bilirrubina un Reflejo correspondiente a reacciones adversas del fármaco, informes de anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia (colectivamente pancitopenia) la cual ocurre a baja frecuencia.

Posología y modo de administración:

Dosis

La dosis recomendada de Everolimus Tabletas es 10 mg, tomados una vez al día, a la misma hora todos los días. La dosis sugerida en el caso de una reducción es 5 mg una vez al día. Continuar el tratamiento hasta que ocurra una progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modo de administración

Everolimus debe administrarse oralmente una vez al día, a la misma hora todos los días, con o sin alimento. Everolimus tabletas debe tragarse entera con un vaso de agua. Las tabletas no deben masticarse o triturarse. Evitar el jugo de toronja.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Embarazo Categoría D

Everolimus es un fármaco Embarazo Categoría D. Aunque no se han realizado estudios adecuados o bien controlados durante el embarazo, everolimus puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Everolimus causa toxicidades embrio-fetales en animales a exposiciones maternas que fueron más bajas que las exposiciones humanas a la dosis recomendada de 10 mg diarios. Si este fármaco se usa durante el embarazo o si la mujer queda embarazada mientras lo esté tomando, debe estar informada sobre el daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas para que usen un método anticonceptivo efectivo mientras estén tomando everolimus y hasta ocho semanas después de finalizar el tratamiento.

Lactancia

Everolimus y/o sus metabolitos pasan a la leche materna de las ratas durante la lactancia a una concentración 3.5 veces más alta que en el suero materno. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial para reacciones adversas serias para los infantes con everolimus, debe tomarse una determinación si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en consideración la importancia del fármaco para la madre. Se desconoce si everolimus se excreta en la leche humana.

Uso Pediátrico

Everolimus administrado en forma oral continuamente es bien tolerado en niños con tumores sólidos recurrentes o refractarios y demuestra propiedades farmacocinéticas similares a las observadas en adultos. La recomendación de dosificación para usar es solamente en pacientes con edad > 3 años y que tengan Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes.

Uso Geriátrico

No hay diferencia observada en la seguridad y eficacia entre pacientes ancianos y pacientes jóvenes durante los ensayos clínicos, por lo tanto no se requieren ajustes de dosis. Sin embargo, los pacientes ancianos son más propensos a tener efectos adversos indeseables, lo cual pudiera requerir precaución y un ajuste en la dosis para los pacientes que reciben everolimus.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, Child-Pugh clase A), la dosis debe reducirse a 5 mg diarios. Everolimus no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C) y no se recomienda su uso en esta población de pacientes.

Pacientes con Insuficiencia Renal

No se detectó influencia significativa en el aclaramiento de la creatinina (25-178 mL/min) para everolimus. Los datos en pacientes con insuficiencia renal severa son escasos pero se considera que la insuficiencia renal no tenga un impacto significativo en la farmacocinética del everolimus. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para everolimus en pacientes con insuficiencia renal.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los inductores CYP3A4 y PgP, tales como rifampicina, corticosteroides, carbamazepina y otros, disminuyen las concentraciones de everolimus. Las sustancias que son inductores de CYP3A4 o PgP pueden disminuir las concentraciones en sangre del everolimus aumentando el metabolismo o el flujo del everolimus de las células intestinales.

La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un inductor fuerte de CYP3A4, puede disminuir las concentraciones séricas de everolimus incrementando su metabolismo. Monitorear los niveles de everolimus durante la terapia concomitante e incrementar la dosis de everolimus si fuera necesario.

Inhibidores de CYP3A4 y PgP, tales como ketoconazol, claritromicina, verapamilo, eritromicina y otros, incrementan las concentraciones de everolimus. Las sustancias que son inhibidores de CYP3A4 o PgP pueden incrementar las concentraciones en sangre de everolimus por disminución de su metabolismo o el flujo del everolimus de las células intestinales.

Vacunas

Los agentes profilácticos que consisten en microorganismos muertos/ inactivados, toxoides bacterianos, o material antigénico que puede derivar del organismo infeccioso o producido por tecnología ADN recombinante.

Everolimus puede disminuir la respuesta inmunológica a las vacunas. Se ha reportado respuesta anticuerpo baja cuando se administran vacunas inactivadas a pacientes que reciben everolimus.

Las vacunas inactivadas deben administrarse al paciente por lo menos dos semanas antes del inicio de la terapia con everolimus.

El jugo de toronja puede incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas del everolimus administrado oralmente. El mecanismo es la inhibición de la actividad de CYP450 3A4 y P-glicoproteína en la pared del intestino por ciertos compuestos presentes en la toronja.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Categoría D. Aunque no se han realizado estudios adecuados o bien controlados durante el embarazo, everolimus puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Everolimus causa toxicidades embrio-fetales en animales a exposiciones maternas que fueron más bajas que las exposiciones humanas a la dosis recomendada de 10 mg diarios. Si este fármaco se usa durante el embarazo o si la mujer queda embarazada mientras lo esté tomando, debe estar informada sobre el daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas para que usen un método anticonceptivo efectivo mientras estén tomando everolimus y hasta ocho semanas después de finalizar el tratamiento.

Lactancia

Everolimus y/o sus metabolitos pasan a la leche materna de las ratas durante la lactancia a una concentración 3.5 veces más alta que en el suero materno. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial para reacciones adversas serias para los infantes con everolimus, debe tomarse una determinación si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en consideración la importancia del fármaco para la madre. Se desconoce si

everolimus se excreta en la leche humana.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios en los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Los pacientes deben estar advertidos cuando conduzcan o usen máquinas si experimentan fatiga durante el tratamiento con Everolimus.

Sobredosis:

La experiencia de una sobredosis en humanos es muy limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg. El perfil de toxicidad aguda observada con la dosis de 70 mg fue consistente con la dosis de 10 mg/día. Everolimus fue satisfactoriamente bien tolerado a dosis de hasta 70 mg/semana y 10 mg/día con una Farmacocinética predecible.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AA18

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes inmunosupresores selectivos.

Mecanismo de Acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero). mTOR es una serina-treonina kinasa, cuya actividad se conoce que regula un número de cánceres humanos.

Absorción

Después de la administración de dosis orales desde 5 mg a 70 mg, las concentraciones pico se alcanzan a las 1 a 2 horas, en pacientes con tumores sólidos avanzados. Después de dosis únicas, la C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 mg y 10 mg. A dosis de 20 mg y más altas, el incremento en la C_{max} es menor que proporcional a la dosis, sin embargo la ABC muestra una proporcionalidad a la dosis en el rango de dosis de 5 mg a 70 mg. El estado estacionario se alcanzó dentro de las 2 semanas después de una dosificación una vez al día.

Absorción y efecto de los alimentos: Los alimentos ricos en grasa reducen la exposición sistémica al everolimus en 22% y la concentración pico en sangre C_{max} en 54% en varones saludables. Alimentos ligeros en grasa reducen el ABC en 32% y la C_{max} en 42%. Sin embargo, el alimento no tiene efecto evidente en el perfil concentración-tiempo de la fase post absorción.

Distribución

La cantidad de everolimus confinada al plasma es aproximadamente 20% a concentraciones observadas en sangre en pacientes con cáncer a los que se administra everolimus. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente 74%, tanto en sujetos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La relación sangre-plasma del everolimus, que es dependiente de la concentración en el rango de 5 a 5,000 ng/mL, es de 17 a 73% .

Biotransformación

La principal enzima responsable para el metabolismo oxidativo del everolimus en los microsomas hepáticos humanos fue CYP3A4. Otras enzimas citocromo P450 no metabolizaron el everolimus o lo hicieron a muy bajo índice.

Eliminación

El promedio de vida media de eliminación del everolimus es aproximadamente de 30 horas. Un incremento sustancial del everolimus y/o sus metabolitos se observó en el compartimento de la leche así, everolimus y/o sus metabolitos se transfieren/excretan rápidamente a la leche de ratas en la lactancia. La sustancia parental no se detectó en la orina o las heces. No se han realizado estudios específicos de excreción en pacientes con cáncer. Después de la administración de una dosis única de

3 mg de everolimus radiomarcado, en pacientes que recibían ciclosporina, 80% de la radioactividad se recobró en la heces, mientras que el 5% se excretó en la orina.

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

Ver Farmacodinamia.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 15 de abril de 2021.