

## RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	EVEROLIMUS 0,75 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	0,75 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 tiras de AL/AL con 10 tabletas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT.LTD, Padra, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-20-018-L04
<b>Fecha de Inscripción:</b>	2 de abril de 2020
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Everolimus	0,8025 mg*
*Se añade 7 % de exceso	
Lactosa monohidratada	40,0 mg
Lactosa anhidra	88.298 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Everolimus es un inmunosupresor.

#### Trasplante Renal:

Everolimus se indica para la profilaxis del rechazo a órganos en pacientes adultos con riesgo inmunológico bajo-moderado que reciben un trasplante de riñón.

Everolimus debe usarse en combinación con ciclosporina y corticosteroides.

#### Trasplante Hepático:

Everolimus se indica para la profilaxis del rechazo a órganos en pacientes adultos que reciben un trasplante hepático. En trasplante hepático, everolimus debe usarse en combinación con tacrolimus y corticosteroides.

#### Limitaciones de Uso

En pacientes con riesgo inmunológico alto, no se ha establecido la seguridad y eficacia de everolimus.

Deben evitarse las dosis estándares de ciclosporina con everolimus para reducir el riesgo de nefotoxicidad.

No se ha establecido el uso de everolimus para la profilaxis de rechazo de órganos transplantados que no sea riñón.

La seguridad y eficacia de everolimus en pacientes pediátricos (<18 años) no se ha establecido.

**Contraindicaciones:**

Reacciones de hipersensibilidad

Everolimus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al everolimus, sirolimus, o a los componentes de la formulación

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Precauciones:**

Pacientes con diabetes mellitus.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Manejo de la inmunosupresión

Solamente los médicos con experiencia en el manejo de la terapia sistémica inmunosupresora en trasplante deben prescribir el Everolimus. Los pacientes que reciben el fármaco deben ser asistidos por el personal adecuado en instalaciones con un laboratorio y recursos médicos de apoyo. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe tener como requisito una información completa del paciente para su seguimiento.

Linfomas y otras neoplasias

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo everolimus, están en riesgo creciente de desarrollar linfomas y otras neoplasias, particularmente de la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión, más que con el uso de cualquier agente específico. Como es usual para los pacientes con incremento de riesgo para cáncer de piel, la exposición a la luz solar y la luz ultravioleta deben ser limitadas mediante el uso de ropa protectora y protectores solares con factor de protección alto.

Infecciones serias

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo everolimus, están en el riesgo creciente de desarrollar infecciones bacterianas, virales, fúngicas, y protozoarias, incluyendo infecciones oportunistas. Estas infecciones pueden llevar a resultados serios, incluso fatales. Debido al peligro de una inmunosupresión excesiva del sistema inmune, lo cual puede causar aumento en la susceptibilidad a la infección, la combinación de la terapia con inmunosupresores debe utilizarse con precaución.

Trombosis del injerto renal

Se ha reportado un riesgo creciente de trombosis arterial y venosa del riñón, dando por resultado pérdida del injerto, generalmente dentro de los primeros 30 días post-trasplante.

Trombosis arterial hepática

Los inhibidores de la diana terapéutica de rapamicina en mamíferos (mTOR) están asociados con un incremento en la trombosis arterial hepática (HAT). La mayoría de los casos reportados han ocurrido dentro de los primeros 30 días post-trasplante y la mayoría resultan en la pérdida del injerto o muerte. Por lo tanto, everolimus no debe administrarse antes de los 30 días después del trasplante hepático.

Nefrotoxicidad

Everolimus con una dosis estándar de ciclosporina aumenta el riesgo de nefrotoxicidad, dando como resultado un índice de filtración glomerular más bajo. Se requieren dosis reducidas de ciclosporina para el uso conjunto con everolimus para reducir la disfunción

renal. Durante la administración conjunta de everolimus y ciclosporina se debe monitorear la función renal. Debe considerarse el cambio a otras terapias inmunosupresoras si la función renal no mejora después de los ajustes de la dosis o si la disfunción probablemente esté relacionada con el fármaco. Debe tenerse precaución al usar otros fármacos que se conozca que deterioran la función renal.

#### Trasplante Cardiaco

En un ensayo clínico de pacientes con trasplante de corazón *de novo*, everolimus, en un régimen inmunosupresor con o sin terapia de inducción, dio lugar a una mortalidad creciente asociada a menudo con infecciones serias en el plazo de los primeros tres meses de post-trasplante comparado al régimen del control. El uso de everolimus en el trasplante de corazón no se recomienda.

#### Angioedema

Everolimus se ha asociado con el desarrollo de angioedema. El uso concomitante del everolimus con otros fármacos conocidos que causan angioedema, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), puede aumentar el riesgo de desarrollar angioedema.

#### Cicatrización de heridas y acumulación de fluidos

Everolimus retrasa la cicatrización de heridas y aumenta la ocurrencia de complicaciones relacionadas con las heridas tales como dehiscencia de la herida, infección de la herida, hernia del incisional, linfocele y seroma. Estas complicaciones relacionadas con las heridas pueden requerir una cirugía adicional. También se han reportado acumulación de fluidos generalizada, incluyendo edema periférico (ej., linfoedema) y otros tipos de acumulación de fluidos localizadas, tales como efusiones pericardiales y pleurales y ascitis.

#### Hiperlipidemia

Se han reportado incremento en el colesterol sérico y triglicéridos, que requieren la necesidad de una terapia antilipídica, que ocurren después de iniciar la terapia con everolimus y el riesgo de hiperlipidemia se incrementa con concentraciones altas del everolimus en la sangre total. El uso de terapia antilipídica pudiera no normalizar los niveles de lípidos en los pacientes que reciben everolimus.

Cualquier paciente que reciba everolimus debe ser monitoreado para hiperlipidemia. Si esta se detecta, debe iniciarse un programa de lineamientos educativos sobre el colesterol, tales como dieta, ejercicio y agentes para la disminución de lípidos. Se debe considerar el riesgo/beneficio en pacientes con hiperlipidemia establecida antes de iniciar un régimen inmunosupresor que contenga everolimus. De forma similar, se debe evaluar el riesgo/beneficio de la terapia continua del everolimus en pacientes con hiperlipidemia refractaria severa. Everolimus no se ha estudiado en pacientes con los niveles de la línea basal de colesterol  $>350$  mg/dL.

Debido a la interacción con ciclosporina, los ensayos clínicos del everolimus y de ciclosporina en pacientes con trasplante de riñón desalentaron fuertemente a pacientes de recibir simvastatina y lovastatina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Durante la terapia de everolimus con ciclosporina, los pacientes que reciben un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o fibrato deben monitorearse para el posible desarrollo de rabdomiolisis y de otros efectos adversos, según lo descrito en el etiquetado respectivo para estos agentes.

#### Proteinuria

El uso del everolimus con ciclosporina en pacientes trasplantados se ha asociado con incremento de la proteinuria. El riesgo de proteinuria aumenta con concentraciones más altas de everolimus en la sangre total. Los pacientes que reciben everolimus deben ser monitoreados para proteinuria.

#### Infecciones por virus polioma

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo everolimus, están en riesgo creciente para infecciones oportunistas; incluyendo infecciones del virus polioma. Las infecciones del virus de polioma en pacientes trasplantados pueden tener consecuencias serias, a veces fatales. Éstos incluyen nefropatía asociada con el virus del polioma (PVAN), sobre todo debido a infección por el virus BK y el virus JC responsable de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML). PVAN se ha observado en los pacientes que recibían inmunosupresores, incluyendo everolimus. PVAN se asocia a resultados serios; incluyendo el deterioro de la función renal y pérdida del injerto de riñón. El monitoreo del paciente puede ayudar a detectar los pacientes con riesgo para PVAN. Las reducciones en la inmunosupresión se deben considerar para los pacientes que desarrollan la evidencia de PVAN o de PML.

Los médicos deben también considerar el riesgo que la inmunosupresión reducida representa para el funcionamiento del aloinjerto.

#### Interacción con inhibidores o inductores de CYP3A4 potentes.

La coadministración con inhibidores CYP3A4 potentes (por ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e inductores potentes (por ej., rifampicina, rifabutina) no se recomienda sin un monitoreo estrecho de las concentraciones de everolimus en sangre total.

#### Neumonitis no infecciosa

Se debe considerar un diagnóstico de la neumonitis no contagiosa en los pacientes que presentan síntomas consistentes con la pulmonía infecciosa o cambios radiológicos en los cuales, mediante investigaciones apropiadas, se han eliminado causas infecciosas, neoplásicas y otras no relacionadas con el fármaco. Se han reportado casos fatales. La neumonitis no infecciosa puede responder a la interrupción del fármaco con o sin terapia glucocorticoide.

#### Microangiopatía trombótica/ Púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome urémico hemolítico (TMA/TTP/HUS)

El uso concomitante de everolimus con ciclosporina puede incrementar el riesgo de microangiopatía trombótica /púrpura trombocitopénica trombótica /síndrome urémico hemolítico. Monitorear los parámetros hematológicos.

#### Diabetes de reciente comienzo después del trasplante

Se ha demostrado que everolimus aumenta el riesgo de diabetes mellitus de reciente comienzo después del trasplante. Deben monitorearse estrechamente las concentraciones de glucosa en sangre en los pacientes que estén usando everolimus.

#### Infertilidad en hombres

Puede observarse azoospermia u oligospermia.

Everolimus es un fármaco anti-proliferativo y afecta rápidamente las células en división, como las células germinales.

#### Inmunizaciones

No se sabe si everolimus se excreta en leche humana. Everolimus y/o sus metabolitos se transfieren rápidamente a la leche de las ratas en 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 en el lactante debidas al everolimus, las mujeres deben evitar amamantar durante el tratamiento con everolimus.

El uso de vacunas vivas se debe evitar durante el tratamiento con everolimus; los ejemplos incluyen (no limitados a estos) las siguientes: gripe intranasal, sarampión, paperas, sarampión, poliomielitis oral, y BCG, fiebre amarilla, varicela, y vacunas tifoideas TY21a.

## Interacción con jugo de Toronja

La toronja y el jugo de toronja inhiben el citocromo P450 3A4 y la actividad P-gp y, por lo tanto, deben evitarse con el uso concomitante de everolimus y ciclosporina.

## Pacientes con trastornos hereditarios / Otros

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar everolimus ya que puede resultar en diarrea y malabsorción.

## Efectos indeseables:

### Reacciones Adversas Serias y Otras Importantes.

Reacciones de hipersensibilidad.

Linfomas y otras neoplasias.

Infecciones serias.

Trombosis del injerto.

Nefrotoxicidad.

Angioedema.

Cicatrización de heridas y acumulación de fluido.

Hiperlipidemia.

Proteinuria.

Infecciones por virus polioma.

Neumonitis no infecciosa.

Microangiopatía trombótica/Púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome urémico hemolítico (TMA/TTP/HUS).

Comienzo reciente de diabetes después del trasplante.

Infertilidad en los hombres.

Las reacciones adversas menos comunes que ocurren en > 1% a < 10% de los pacientes tratados con everolimus incluyen:

Trastornos de la sangre y sistema linfático: leucocitosis, leucopenia, linfoadenopatía, trombocitemia, trombocitopenia.

Trastornos cardíacos y vasculares: angina pectoris, fibrilación atrial, fallo cardíaco congestivo, palpitaciones, taquicardia, hipertensión incluyendo crisis hipertensiva, hipotensión, trombosis venosa profunda.

Trastornos endocrinos: Cushingoide, hiperparatiroidismo.

Trastornos oculares: catarata, conjuntivitis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, disfagia, malestar epigástrico, flatulencia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipertrofia gingival, hematemesis, hemorroides, ileus, ulceración bucal, peritonitis, estomatitis.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: malestar en el pecho, dolor en el pecho, escalofríos, fatiga, malestar, edema incluyendo edema generalizado.

Trastornos hepatobiliares: incremento de las enzimas hepáticas, incremento en la bilirrubina.

Infecciones e infestaciones: infección por virus BK, bacteriemia, bronquitis, candidiasis, celulitis, foliculitis, gastroenteritis, influenza, nasofaringitis, onicomicosis, candidiasis oral, osteomielitis, neumonía, pielonefritis, sinusitis, tinea pedis, uretritis, infección de heridas, infecciones por herpes.

Envenenamiento de la lesión y complicaciones del procedimiento: las complicaciones en el sitio de incisión incluyen infecciones, colecta perinéfrica, seroma, dehiscencia de heridas, hernia incisional, hematoma perinéfrico, colecta de fluido intraabdominal localizado, trastorno de la cicatrización, linfocele, linforrea.

Trastornos del metabolismo y nutrición: incremento en la urea sanguínea, acidosis, anorexia, deshidratación, diabetes mellitus, retención de fluido, gota, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperfosfatemia, hipertriglicidemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hiponatremia, deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12.

Trastornos de los tejidos musculoesqueléticos y conectivo: artralgia, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, osteonecrosis, osteopenia, osteoporosis, espondilitis.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, hemiparesis, hipoestesia, parestesia, somnolencia, síncope, temblor.

Trastornos psiquiátricos: agitación, ansiedad, depresión, alucinación.

Trastornos renales y urinarios: espasmo de la vejiga, hidronefrosis, urgencia para orinar, nefritis intersticial, polaquiuria, poliuria, proteinuria, piuria, trombosis arterial renal, fallo renal agudo, deficiencia renal, retención urinaria.

Trastornos del sistema reproductivo y mamario: disfunción erétil, quiste ovárico, edema del escroto.

Trastornos respiratorios. Torácicos y mediastinales: atelectasias, tos, disnea, epistaxis, congestión nasal, efusiones pleurales, edema pulmonar, rinorrea, sinusitis, sibilantes.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: alopecia, dermatitis acneiforme, hirsutismo, hiperhidrosis, hipertricosis, sudoración nocturna, prurito, erupción.

Las reacciones adversas serias menos comunes incluyen:

Neumonitis No infecciosa.

Microangiopatía Trombótica (TMA), Púrpura Trombocitopénica Trombótica (TTP) y Síndrome Urémico Hemolítico (HUS).

### **Posología y modo de administración:**

Dosis en pacientes adultos con trasplante de riñón

Se recomienda una dosis inicial de 0.75 mg oralmente dos veces al día (1.5 mg/día) para los pacientes adultos con trasplante de riñón en combinación con una dosis reducida de ciclosporina, administrada lo más rápidamente posible después del trasplante. Los pacientes que reciben everolimus pueden requerir ajustes de dosis basados en las concentraciones de everolimus en sangre alcanzados, la tolerabilidad, la respuesta individual, el cambio en los medicamentos concomitantes y la situación clínica. Los ajustes de dosis pueden hacerse a intervalos de 4-5 días.

La prednisona oral debe iniciarse una vez que el medicamento oral es tolerado. Las dosis de esteroides pueden ajustarse un poco más sobre una base individualizada dependiendo del estado clínico del paciente y de la función del injerto.

Dosis en pacientes adultos con trasplante hepático

Se recomienda una dosis inicial de 1.0 mg oralmente dos veces al día (2.0 mg/día) para pacientes adultos con trasplante hepático en combinación con una dosis reducida de tacrolimus, aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Monitoreo del fármaco - Everolimus

Se recomienda para todos los pacientes un monitoreo rutinario de la concentración terapéutica del fármaco everolimus en sangre usando una metodología de valoración apropiada. El rango terapéutico de everolimus recomendado es de 3 a 8 ng/mL. Debe prestarse atención a los signos y síntomas clínicos, biopsias de tejidos y parámetros de laboratorio.

Es importante el monitoreo de las concentraciones en sangre de everolimus en pacientes con deficiencia hepática, durante la administración concomitante de inductores o inhibidores de CYP3A4, cuando cambian las formulaciones de ciclosporina y/o cuando la dosificación de ciclosporina se reduce de acuerdo con las concentraciones diana recomendadas.

De forma óptima, los ajustes de dosis de everolimus se deben basar en los niveles mínimos obtenidos durante 4 o 5 días después de un cambio de dosificación previo. Hay una

interacción de la ciclosporina con el everolimus y, por lo tanto, las concentraciones del everolimus pueden disminuir si se reduce la exposición de la ciclosporina.

#### Monitoreo terapéutico del fármaco- Ciclosporina

Las dosis del ciclosporina y el rango diana para las concentraciones sanguíneas deben ser reducidos, cuando están dadas en un régimen con everolimus, para reducir al mínimo el riesgo de nefrotoxicidad.

El rango terapéutico de ciclosporina recomendado cuando se administra con everolimus es 100 a 200 ng/mL durante el Mes 1 post-trasplante, 75 a 150 ng/mL los Meses 2 y 3 post-trasplante, 50 a 100 ng/mL al Mes 4 post-trasplante, y 25 a 50 ng/mL desde el Mes 6 al Mes 12 post-trasplante. La media de las concentraciones observadas en el ensayo clínico variaron entre 161 a 185 ng/mL el Mes 1 post- trasplante y entre 111 a 140 ng/mL los Meses 2 y 3 post-trasplante. La media de las concentraciones fue 99 ng/mL al Mes 4 post-trasplante y un rango entre 46 a 75 ng/mL desde los Meses 6 al Mes 12 post-trasplante.

La ciclosporina modificada, USP, es para administrar como cápsulas orales dos veces al día, a no ser que la ciclosporina solución oral o por administración i.v. no pueda evitarse. La ciclosporina modificada, USP, debe iniciarse tan pronto como sea posible – y no después de 48 horas – después de la reperfusión del injerto y ajuste de la dosis a las concentraciones diana a partir del día 5 en adelante.

Si la deficiencia de la función renal es progresiva, debe ajustarse el régimen de tratamiento. En los pacientes con trasplante renal la dosis de ciclosporina debe basarse en las concentraciones de ciclosporina en sangre entera. En trasplante renal hay datos limitados referentes a la dosificación de everolimus con ciclosporina reducida a concentraciones de 25 a 50 ng/mL después de 12 meses. Everolimus no se ha evaluado en ensayos clínicos con otras formulaciones de ciclosporina. Antes de la reducción de la dosis de ciclosporina debe determinarse que las concentraciones mínimas en sangre total del everolimus en estado estacionario sean por lo menos 3 ng/mL. Hay una interacción de la ciclosporina con el everolimus y, por lo tanto, las concentraciones del everolimus pueden disminuir si se reduce la exposición de la ciclosporina.

#### Monitoreo terapéutico del fármaco (TDM)- Tacrolimus en pacientes con trasplante hepático

Tanto las dosis de tacrolimus como el rango diana para concentraciones en sangre total deben ser reducidas cuando se administra en un régimen con everolimus, para minimizar el riesgo potencial de nefrotoxicidad. El rango terapéutico de tacrolimus recomendado cuando se administra con everolimus son concentraciones en sangre total (C- Oh) de 3 a 5 ng/mL las tres primeras semanas después de la primera dosis de everolimus (aproximadamente el Mes 2) y a través del mes 12 post-trasplante.

Las concentraciones medias de tacrolimus observadas en los ensayos clínicos tuvieron un rango entre 8.6 a 9.5 ng/mL a las semanas 2 y 4 post-trasplante (antes de iniciar el everolimus). La media de las concentraciones de tacrolimus varió entre 7 a 8.1 ng/mL a las semanas 5 y 6 post-trasplante, entre 5.2 a 5.6 ng/mL los meses 2 y 3 post-trasplante y entre 4.3 a 4.9 ng/mL entre los meses 4 y 12 post-trasplante. Tacrolimus es para administrar como cápsulas orales dos veces al día, a no ser que no pueda evitarse la administración intravenosa. En los pacientes con trasplante de hígado, la dosis de tacrolimus debe basarse en las concentraciones en sangre total.

En trasplante de hígado, hay datos limitados sobre la dosificación reducida de las concentraciones de 3 a 5 ng/mL después de 12 meses. Antes de la reducción de la dosis del tacrolimus debe comprobarse que la concentración del estado estacionario en sangre total del everolimus es por lo menos 3 ng/mL. De forma diferente a la interacción entre ciclosporina y everolimus, tacrolimus no afecta las concentraciones del everolimus y, por lo tanto, las concentraciones del everolimus no disminuyen si se reduce la exposición del tacrolimus.

## Administración

Everolimus tabletas debe tragarse entero con un vaso de agua y no fragmentar la tableta antes de usar. Administrar el everolimus de manera consistente, aproximadamente cada 12 horas ya sea con o sin alimentos, para reducir al mínimo variabilidad en la absorción y al mismo tiempo que ciclosporina.

### Deficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con deficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). En pacientes con deficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), la dosis diaria necesaria debe reducirse a la mitad de la dosis inicial recomendada. Debe hacerse un ajuste de dosis y/o titulación posteriormente si la concentración de everolimus en la sangre total del paciente, medida por valoración LS/MS/MS, no está dentro del rango de concentración diana de 3 a 8 ng/mL.

Everolimus no ha sido evaluado en pacientes con daño hepático grave (Child-Pugh Clase C).

### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 y glicoproteína P.

Everolimus se metaboliza principalmente en el hígado y en alguna medida en la pared intestinal por el CYP3A4. Es también un sustrato para la bomba de efusión de multifármacos, la glicoproteína P (PgP). Por lo tanto, la absorción y la subsecuente eliminación del everolimus sistemáticamente absorbido pueden estar influenciadas por productos medicinales que afecten el CYP3A4 y/o a la glicoproteína P. No se recomienda el tratamiento concomitante con inhibidores potentes (por ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e inductores potentes (por ej., rifampicina, rifabutina) del CYP3A4. Los inhibidores de la glicoproteína P pueden disminuir el eflujo del everolimus de las células intestinales e incrementar la concentración del everolimus en sangre.

*In vitro*, el everolimus fue un inhibidor competitivo del CYP3A4 y del CYP2D6, incrementando potencialmente las concentraciones de los productos medicinales eliminados por estas enzimas. De esta manera, debe tenerse precaución cuando se administre everolimus conjuntamente con sustratos de CYP3A4 y CYP2D6 que tengan un índice terapéutico estrecho. Todos los estudios de interacción *in vivo* se condujeron sin el uso concomitante de ciclosporina.

Las interacciones farmacocinéticas entre everolimus y los fármacos administrados concomitantemente se discuten a continuación. Los estudios de interacciones medicamentosas no se han realizado con fármacos que no sean los descritos.

#### Ciclosporina (inhibidor CYP3A4/P-gp y sustrato CYP3A4)

Los estimados de estado estacionario, Cmáx y ABC de everolimus se incrementaron significativamente por la coadministración de una sola dosis de ciclosporina. Puede necesitarse un ajuste de dosis de everolimus si la dosis de ciclosporina se altera. Everolimus tiene una influencia clínicamente menor en la farmacocinética de la ciclosporina en pacientes trasplantados que reciben ciclosporina (Neoral).

#### Ketoconazol (Inhibidor de CYP3A4 Potente)

La administración de dosis múltiples de ketoconazol a voluntarios sanos incrementa significativamente los estimados de Cmáx, ABC y vida media de una dosis única de everolimus. Se recomienda que los inhibidores potentes de CYP3A4 (ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) no se coadministren con everolimus.

#### Eritromicina (Inhibidor CYP3A4 Moderado)

La administración de dosis múltiples de eritromicina a voluntarios sanos incrementa significativamente los estimados de Cmáx, ABC y vida media de una dosis única de everolimus. Si eritromicina se co-administra, deben monitorearse las concentraciones sanguíneas de everolimus y hacer ajustes de dosis si fuera necesario.

#### Verapamilo (Sustrato CYP3A4 y P-gp)

La administración de dosis múltiples de verapamilo a voluntarios sanos incrementa significativamente los estimados de Cmáx y ABC de una dosis única de everolimus. La vida media del everolimus no cambió. Si verapamilo se co-administra, deben monitorearse las concentraciones sanguíneas de everolimus y hacer ajustes de dosis si fuera necesario.

#### Atorvastatina (Sustrato CYP3A4) y Pravastatina (Sustrato P-gp)

La administración de una dosis única de everolimus, ya sea con atorvastatina o pravastatina a sujetos sanos, no tuvo influencia en la farmacocinética de atorvastatina, pravastatina y everolimus, así como en la bioreactividad total de HMG-CoA reductasa en el plasma en un grado clínicamente relevante. Sin embargo, estos resultados no pueden extrapolarse a otros inhibidores HMG-CoA reductasa.

Los pacientes deben monitorearse para el desarrollo de rabdomiolisis y otros efectos adversos, según se describe en el etiquetado respectivo de estos productos.

#### Simvastatina y Lovastatina

Debido a la interacción con ciclosporina, los estudios clínicos de everolimus con ciclosporina realizados en pacientes con trasplante de riñón han desalentado fuertemente a los pacientes que reciben inhibidores HMG-CoA reductasa tales como simvastatina y lovastatina.

#### Rifampicina (Inductor CYP3A4 Potente)

En pre-tratamiento de voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina seguidas por una dosis única de everolimus se incrementó el aclaramiento del everolimus y disminuyeron los estimados de Cmáx y ABC del everolimus. No se recomienda la combinación con rifampicina.

#### Otras Interacciones Posibles

Los inhibidores moderados de CYP3A4 y P-gp pueden incrementar las concentraciones sanguíneas del everolimus (ej., fluconazol, antibióticos macrólidos; nicardipina, diltiazem, nelfinavir, indinavir, amprenavir). Los inductores de CYP3A4 pueden incrementar el metabolismo del everolimus y disminuir las concentraciones de everolimus en sangre (ej., Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]; anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; efavirenz, nevirapina).

#### Uso en Embarazo y lactancia:

##### Embarazo

##### Embarazo Categoría C

No hay estudios adecuados y bien controlados de everolimus en la mujer embarazada. En ratas y conejos, everolimus atraviesa la placenta y fue tóxico al conceptus. Se desconoce el riesgo potencial para el humano. Everolimus debe administrarse a la mujer embarazada solamente si el beneficio potencial a la madre justifica el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas para usar medidas anticonceptivas efectivas mientras estén recibiendo everolimus y hasta 8 semanas después de que el tratamiento se haya detenido.

Everolimus administrado diariamente a ratas preñadas por sonda oral a 0.1 mg/kg, desde antes del apareamiento hasta la organogénesis, dio lugar a pérdida creciente de pre-implantación y a resorciones tempranas de implantes fetales. Las ABCs en ratas a esta

dosis fueron aproximadamente un tercio que las de humanos con dosis iniciales (0.75 mg dos veces al día). Everolimus administrado diariamente por sonda oral a 0.8 mg/kg a conejos preñados durante la organogénesis dio lugar a un incremento en resorciones tardías de implantes fetales. En esta dosis, las ABCs en conejos fueron levemente menores que las ABCs en humanos administrando la dosis clínica inicial.

#### Lactancia

Se desconoce si everolimus se excreta en la leche humana. Everolimus y/o sus metabolitos se transfieren rápidamente a la leche de ratas durante la lactancia a una concentración 3.5 veces más alta que la del suero materno. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias para el lactante, debidas al everolimus, las mujeres deben evitar la lactancia durante el tratamiento con Everolimus.

#### Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de uso del everolimus en trasplante de riñón en pacientes menores de 18 años de edad no se ha establecido.

#### Uso Geriátrico

La experiencia clínica del uso de everolimus en pacientes de 65 años de edad o mayores es limitada. No hay evidencia que sugiera que los pacientes ancianos pudieran requerir recomendaciones de uso diferentes que los pacientes jóvenes.

#### Deficiencia Renal

No se necesitan ajustes de dosis en pacientes con deficiencia renal.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

La experiencia reportada con sobredosis en seres humanos es muy limitada. Se ha notificado un solo caso de ingestión accidental de 1.5 mg de everolimus en un niño de dos años de edad sin que se observaran reacciones adversas. Se han administrado dosis únicas de hasta 25 mg a pacientes trasplantados con tolerabilidad aguda aceptable. También se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg (sin ciclosporina) con tolerabilidad aguda aceptable. En todos los casos de sobredosis se deben seguir medidas de apoyo generales. Everolimus no se considera dializable a un grado relevante (<10% de everolimus se elimina en un plazo de 6 horas de hemodiálisis). En estudios con animales, el everolimus mostró un potencial tóxico agudo bajo. No se observó ninguna mortalidad o toxicidad severa después de dosis orales únicas de 2000 mg/kg (ensayo límite) en ratones o ratas.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L04AA18

Grupo Farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes inmunosupresores, L04A: Agentes inmunosupresores, L04AA: Agentes inmunosupresores selectivos.

#### Mecanismo de Acción

Everolimus inhibe la activación antigénica estimulada por las interleucinas (IL-2 e IL-15) y la proliferación de los linfocitos T y B.

En células, everolimus se une a la proteína citoplasmática, FK506 Binding Protein-12 (FKBP-12), para formar un complejo inmuno-supresor (everolimus: FKBP-12) que se une e inhibe la diana de rapamicina de células de mamífero (mTOR), una cinasa reguladora clave. En presencia de everolimus, se inhibe la fosforilación de p70S6 una proteína ribosomal

cinasa (p70S6K), sustrato de mTOR. Por lo tanto, la fosforilación de la proteína ribosomal S6 y la subsecuente síntesis de proteína y proliferación celular son inhibidas. El everolimus: complejo FKBP-12, no tiene efecto en la actividad calcineurina.

En ratas y modelos de primates no humanos, everolimus reduce eficazmente el rechazo de los alotrasplantes de riñón dando como resultado una supervivencia prolongada del injerto.

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

La farmacocinética del everolimus se ha caracterizado después de la administración oral de dosis únicas y múltiples en pacientes adultos con trasplante de riñón, pacientes hepáticamente deficientes y sujetos sanos.

**Absorción**

Las concentraciones pico de everolimus se alcanzan 1 a 2 horas después de la administración de una dosis oral. En el rango de dosis de 0.5 mg a 2 mg dos veces al día, la Cmáx y ABC del everolimus son proporcionales a la dosis en estado estacionario en pacientes trasplantados.

**Efecto en los alimentos**

En 24 sujetos sanos, un desayuno rico en grasa (44.5 g de grasa) redujo la Cmáx del everolimus en 60%, retrasó la tmáx por una media de 1.3 horas y redujo el ABC en 16%, comparado con la administración en ayunas. Para minimizar la variabilidad, everolimus debe tomarse consistentemente ya sea con o sin alimentos.

**Distribución**

La relación sangre – plasma de everolimus, que es dependiente de la concentración en el rango de 5 ng/mL a 5,000 ng/mL, es de 17 a 73%. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de 74% en sujetos sanos y pacientes con daño hepático moderado. El volumen de distribución aparente, asociado con la fase terminal (Vz/F) en pacientes con trasplante renal en mantenimiento es de  $342 \pm 107$  L (rango 128 a 589 L).

**Metabolismo**

Everolimus es un sustrato del CYP3A4 y de la glucoproteína P. Las principales vías metabólicas identificadas en el hombre fueron monohidroxilaciones y O-dealquilaciones. Por hidrólisis de la lactona cíclica, se formaron dos metabolitos principales. El principal componente circulante en la sangre fue el everolimus. Probablemente ninguno de los metabolitos principales contribuye significativamente con la actividad inmunosupresora del everolimus.

**Excreción**

Después de una dosis única de everolimus radiomarcado a pacientes trasplantados que recibieron ciclosporina, se recuperó la mayoría (80%) de la radiactividad de las heces y sólo una mínima cantidad (5%) se excretó en orina. No se detectó el fármaco original en orina o en heces.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2025.