

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	EVEROLIMUS 0,75 mg
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	0,75 mg
Presentación:	Estuche por 10 blísteres de AL/AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EUROTRADE WORLD COMMERCE.S.L, La Habana, Cuba.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	RIVPRA FORMULATION PVT. LTD., Uttarakhand, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-25-030-L04
Fecha de Inscripción:	24 de septiembre de 2025
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Everolimus	0,75 mg
Lactosa anhidra	141,720 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Trasplante renal y de corazón:

Everolimus se indica para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunológico leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En trasplante de riñón y corazón, en combinación con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides.

Trasplante Hepático:

Everolimus tabletas se indica para la profilaxis del rechazo de trasplante hepático en pacientes adultos.

En trasplante hepático, en combinación con tacrolimus y corticoesteroides.

Contraindicaciones:

Everolimus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada al everolimus, sirolimus o a cualquiera de los excipientes.

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:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Tratamiento de la inmunodepresión:

En los ensayos clínicos, Everolimus se administró simultáneamente con ciclosporina para microemulsión, o con tacrolimus, basiliximab y corticoesteroides. No se han investigado suficientemente los efectos de Everolimus combinado con inmunodepresores distintos de los anteriores.

No se ha estudiado suficientemente en pacientes con elevado riesgo inmunológico.

Combinación con la inducción con timoglobulina:

Se recomienda precaución con el uso de la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de Everolimus, ciclosporina y corticoesteroides. En un estudio clínico efectuado en receptores de trasplantes cardíacos (estudio A2310), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los tres meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes que recibieron un tratamiento inductivo con globulina antitimocítica de conejo.

Infecciones graves y oportunistas:

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo everolimus tabletas, están en mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas (bacterianas, virales, fúngicas, y protozoarias). Muchas de estas condiciones se asocian a virus BK, asociado a nefropatía y virus JC, asociado a leucoencefalopatía progresiva múltiple (LPM). Estas infecciones pueden relacionarse a una inmunosupresión excesiva del sistema inmune y puede conducir a condiciones serias y fatales que los médicos deben considerar en un diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con la función renal dañada o con síntomas neurológicos. Se han reportado infecciones y sepsis en pacientes tratados con Everolimus tabletas.

En los ensayos clínicos con Everolimus, se administró profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) y se recomendó la profilaxis para Citomegalovirus (CMV) seguido al trasplante, en particular en pacientes con alto riesgo de infecciones oportunistas.

Disfunción hepática:

Se recomienda monitorear cuidadosamente las concentraciones plasmáticas mínimas de everolimus (C₀) y se recomienda el ajuste de dosis de everolimus en los pacientes con insuficiencia hepática.

Debido a la semivida más larga en pacientes con insuficiencia hepática, la vigilancia terapéutica, después de iniciar el tratamiento o después del ajuste de la dosis debe realizarse hasta que se alcancen las concentraciones estables.

Interacción con sustratos CYP3A4 orales:

Debe tenerse precaución si se toma Everolimus en combinación con sustratos CYP3A4 administrados por vía oral con un índice terapéutico reducido (ej. pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina o alcaloides derivados de ergot), los pacientes deben monitorearse por las reacciones adversas descritas en la información del producto del sustrato CYP3A4 administrado por vía oral.

Interacción con potentes inhibidores o inductores de CYP3A4 y/o P-glicoproteína (PgP):

La coadministración con inhibidores o inductores de CYP3A4 y/o bomba de eflujo multifármaco P-glicoproteína (PgP) (p.ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) puede incrementar los niveles de everolimus en sangre y no se recomienda, a menos que el beneficio supere el riesgo.

No se recomienda la coadministración con inductores potentes de CYP3A4 y/o PgP (ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina y fenitoína) a menos que el beneficio supere el riesgo.

No se recomienda la co-administración con inhibidores potentes (p.ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e inductores potentes (por ejemplo, rifampicina, rifabutina) de CYP3A4, salvo si el beneficio supera el riesgo. Si no

puede evitarse la coadministración de inductores o inhibidores de CYP3A4 y/o PgP, se recomienda

el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de everolimus y la condición clínica del paciente mientras ellos se administren concomitantemente y después de su discontinuación. Puede requerirse ajuste de la dosis de everolimus.

Linfomas y otras neoplasias:

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor, incluido Everolimus, presentan mayor riesgo de desarrollar linfomas u otras neoplasias, en especial cutáneas. El riesgo absoluto parece guardar relación con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un medicamento en especial. Se debe monitorear regularmente a los pacientes para detectar la aparición de neoplasias cutáneas y se les aconsejará que minimicen la exposición a los rayos ultravioletas y a la luz solar, y que utilicen filtros solares adecuados.

Hiperlipidemia:

El uso de Everolimus con ciclosporina para microemulsión o tacrolimus en pacientes trasplantados se ha asociado con un aumento del colesterol y los triglicéridos y puede requerir tratamiento. Los pacientes que reciben Everolimus tabletas deben monitorearse por hiperlipidemia y, en caso necesario, deben tratarse con agentes hipolipemiantes y deben realizarse los ajustes alimentarios adecuados. Debe considerarse la razón riesgo/beneficio en los pacientes con hiperlipidemia establecida antes de iniciar un régimen de inmunosupresión que incluya Everolimus tabletas. Análogamente, se reevaluará el riesgo/beneficio de la continuación de la terapia con Everolimus en los pacientes con hiperlipidemia grave refractaria.

Los pacientes tratados con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y/o un fibrato deberán ser monitoreados por la posibilidad de que desarrollen rabdomiólisis y otros efectos adversos como los descritos en los prospectos correspondientes a los medicamentos.

Angioedema:

Everolimus ha sido asociado con el desarrollo de angioedema. En la mayoría de los casos los pacientes estaban recibiendo inhibidores ACE (Enzima convertidora de angiotensina) como co-medicación.

Everolimus y disfunción renal inducida por inhibidores de la calcineurina:

El uso de Everolimus en trasplante renal con la dosis completa de ciclosporina eleva el riesgo de disfunción renal, para evitar esto es necesario reducir la dosis de la ciclosporina. En pacientes con concentraciones elevadas de creatinina plasmática debe considerarse un ajuste apropiado del régimen inmunosupresor, en particular, la reducción de la dosis de ciclosporina.

En un estudio de trasplante hepático, Everolimus con exposición reducida de tacrolimus no empeoró la función renal en comparación con la exposición estándar de tacrolimus sin Everolimus tabletas.

Se recomienda el control regular de la función renal en todos los pacientes. Se debe ser especialmente precavido cuando se co-administren otros medicamentos con efecto perjudicial conocido sobre la función renal.

Proteinuria:

El uso de Everolimus tabletas con inhibidores de calcineurina en pacientes trasplantados se ha asociado con aumento de la proteinuria. El riesgo se incrementa con niveles altos de everolimus en sangre. Ha habido reportes de empeoramiento de la proteinuria en pacientes de trasplante renal con proteinuria leve mientras que están con terapia inmunosupresora incluyendo un ICN cuando éste es reemplazado por Everolimus. Este hecho revierte cuando se interrumpe el tratamiento con Everolimus y se reintroduce el ICN. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la sustitución de un ICN por Everolimus en tales pacientes.

Los pacientes que reciben Everolimus tabletas deben monitorearse por la posible aparición de proteinuria.

Trombosis del injerto renal:

Se ha reportado un aumento del riesgo de trombosis de la arteria o vena renal, que resulta en pérdida del injerto, sobre todo en los primeros 30 días post trasplante.

Complicaciones de la cicatrización:

Everolimus tabletas, como otros inhibidores mTOR, puede afectar la cicatrización de las heridas aumentando las complicaciones después del trasplante como la dehiscencia de la herida, acumulación de líquidos, e infección que requiere cirugía adicional. El linfocele es la complicación más frecuentemente reportada, este evento en los pacientes trasplantados renales tiende a ser más frecuente en los pacientes con mayor índice de masa corporal. La frecuencia de derrame pericárdico y pleural está incrementada en los trasplantados cardíacos y la frecuencia de hernia incisional está incrementada en los trasplantados hepáticos.

Microangiopatía trombótica/ Púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome hemolítico urémico:

La administración concomitante de Everolimus tabletas con inhibidores de la calcineurina (ICN) puede aumentar el riesgo de síndrome hemolítico urémico inducido por ICN, Púrpura trombocitopénica trombótica y microangiopatía trombótica.

Vacunas:

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta de la vacunación. Durante el tratamiento con estos fármacos, incluyendo el everolimus, la vacunación puede ser menos efectiva. Debe evitarse el uso de vacunas vivas.

Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis no infecciosa:

Se debe considerar un diagnóstico de la neumonitis no contagiosa en los pacientes que presentan síntomas consistentes con la neumonía 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 tratamiento glucocorticoide. Sin embargo, también han ocurrido casos fatales.

Diabetes mellitus de nuevo inicio:

Se ha mostrado que Everolimus tabletas aumenta el riesgo de diabetes mellitus de nuevo inicio después del trasplante. Las concentraciones de glucemia deben ser monitoreadas de cerca en los pacientes tratados con este fármaco.

Infertilidad masculina:

Hay reportes en la literatura de azoospermia reversible y oligospermia en pacientes tratados con inhibidores mTOR. Los estudios preclínicos toxicológicos han mostrado que everolimus puede reducir la fertilidad masculina y esto debe ser considerado un riesgo potencial en el tratamiento prolongado con Everolimus tabletas.

Riesgo de intolerancia a los excipientes:

Los pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa, grave de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben recibir este medicamento.

Efectos indeseables:

Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Sistema de órganos	Incidencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones (virales, fúngicas y bacterianas), infección del tracto respiratorio bajo e infecciones pulmonares

		(incluyendo neumonía) ¹ e infecciones del tracto urinario ²
	Frecuente	Sepsis e infección de la herida.
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados	Frecuente	Tumores malignos y no especificados y neoplasmas malignos y no especificados de la piel.
	Poco frecuente	Linfomas/ trastornos linfoproliferativos post-trasplante.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Muy frecuente	Leucopenia, anemia/eritropenia y trombocitopenia.
	Frecuente	Pancitopenia, microangiopatías trombóticas (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico).
Trastornos endocrinos	Poco frecuente	Hipogonadismo masculino (tetosterona disminuida, incremento de la LH y la FSH.
Trastornos de la nutrición y el metabolismo	Muy frecuente	Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos), diabetes mellitus de nuevo inicio y hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio y ansiedad.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea.
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Efusión pericárdica ³
	Frecuente	Taquicardia.
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión y eventos trombóticos venosos.
	Frecuente	Linfocele ⁴ , epistaxis y trombosis del injerto renal
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy frecuente	Efusión pleural ¹ , tos ¹ y disnea ¹
	Poco Frecuente	Enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos.
	Frecuente	Pancreatitis, estomatitis/úlceras bucales y dolor orofaríngeo.
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Hepatitis no infecciosa e ictericia.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Angioedema ⁶ , acné y rash.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia y artralgia.

Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Proteinuria ² y necrosis tubular renal ⁷
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Frecuente	Disfunción eréptil, desorden menstrual (incluyendo amenorrea y menorragia)
	Poco frecuente	Quiste ovárico.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Edema periférico, dolor, cicatrización deficiente y pirexia.
	Frecuente	Hernia incisional
Investigaciones	Frecuente	Enzima hepática anormal ⁸

¹frecuente en trasplante renal y hepático.

² frecuente en trasplante cardíaco y hepático.

³en trasplante cardíaco.

⁴en trasplante renal y cardíaco ⁵el SMQ basado en investigación para ILD mostró la frecuencia de ILD en los estudios clínicos. El espectro de la investigación también incluyó casos causados por eventos relacionados, como infecciones. La categoría de frecuencia se deriva de la revisión médica de casos conocidos.

⁶predominantemente en pacientes recibiendo concomitantemente inhibidores ACE.

⁷en trasplante renal.

⁸γ-GT, AST, ALT elevada.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Debido a que los estudios preclínicos toxicológicos han mostrado que el Everolimus puede reducir la espermatogénesis, la infertilidad masculina se considera un riesgo potencial del tratamiento prolongado con Everolimus tabletas. Hay reportes de la literatura de azoospermia y oligospermia en pacientes tratados con inhibidores mTOR.

En estudios clínicos controlados, en los cuales un total de 3256 pacientes que recibieron everolimus tabletas en combinación con otros inmunosupresores fueron monitoreados como mínimo por 1 año, un total de 3,1 % desarrolló malignidades, con 1,0 % desarrollando malignidades cutáneas y el 0,60 % desarrollando linfomas o trastornos linfoproliferativos.

Casos de enfermedad pulmonar intersticial, implicando inflamación intraparenquimal de pulmón (pneumonitis) y/o fibrosis de etiología no infecciosa, algunos fatales, ocurrieron en pacientes recibiendo rapamicina y derivados, incluyendo Everolimus tabletas. Mayormente, la condición resuelve después de la interrupción del everolimus tabletas y/o la adición de glucocorticoides. Sin embargo, han ocurrido casos fatales.

Posología y modo de administración:

Vía de administración: Oral.

Adultos:

Se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg oralmente dos veces al día en combinación ciclosporina, para trasplante de riñon y corazón, administrada lo más rápidamente posible después del trasplante.

La dosis de 1 g, dos veces al día en coadministración con tacrolimus se recomienda para la población con trasplante hepático con la dosis inicial aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Los pacientes que reciben everolimus tabletas pueden requerir ajustes de dosis basados en las concentraciones en sangre alcanzados, tolerabilidad, respuesta individual, cambio en los medicamentos concomitantes y la situación clínica. Los ajustes de dosis tienen que hacerse a intervalos de 4 a 5 días.

Poblaciones especiales:

Pacientes de raza negra:

La incidencia de episodios de rechazo agudos comprobados por biopsia fue significativamente alto en pacientes trasplantados de la raza negra comparados con los demás. Existe información limitada que indica que los pacientes de raza negra pueden requerir dosis más altas de everolimus para alcanzar una eficacia similar a los demás pacientes. Actualmente, los datos de seguridad y eficacia son también limitados para permitir recomendaciones específicas para el uso de everolimus en pacientes negros.

Población pediátrica:

Everolimus tabletas no debe usarse en pacientes pediátricos con trasplante renal y hepático. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Everolimus tabletas en pacientes con trasplante cardíaco.

Pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad):

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es escasa. No obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everolimus entre los pacientes mayores de 65 y 70 años y los adultos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal:

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Everolimus se metaboliza principalmente en el hígado y en alguna medida en la pared intestinal por el CYP3A4 y es un sustrato para la bomba de eflujo de múltiples fármacos, la glicoproteína P (PgP). Por lo tanto, la absorción y la posterior 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 inductores e inhibidores potentes. 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, everolimus fue un inhibidor competitivo del CYP3A4 y del CYP2D6.

Todos los estudios de interacción *in vivo* se condujeron sin la ciclosporina concomitante.

Uso en embarazo y lactancia:

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

No existen datos adecuados sobre el uso de Everolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han evidenciado efectos tóxicos sobre la reproducción, que incluyen embriotoxicidad y fetotoxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Se debe evitar su administración a mujeres embarazadas, a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo eventual para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras se encuentran en tratamiento con Everolimus y por hasta 8 semanas luego de finalizar el tratamiento.

Lactancia:

Se desconoce si Everolimus se excreta en la leche materna, pero en los estudios en animales, everolimus y/o sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche de ratas en período de lactancia. Por consiguiente, las mujeres que reciben Everolimus no deben amamantar.

Fertilidad:

Hay informes en la literatura de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de mTOR. Se desconoce el potencial del Everolimus para causar infertilidad en hombres y mujeres, sin embargo, se ha observado infertilidad masculina y amenorrea secundaria.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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.

Sobredosis:

La sobredosis es rara, pero puede ocurrir accidentalmente, por ej. errores en la dosificación, o intencionalmente.

El riesgo de toxicidad se incrementa con las dosis altas o el uso prolongado, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática/renal o en combinación con otros inmunosupresores.

Síntomas:

Los síntomas son generalmente extensiones de sus efectos adversos conocidos, incluyendo:

Mucositis severa o estomatitis (úlceras bucales dolorosas).

Inmunodepresión profunda: Mayor riesgo de infección.

Depresión de la médula ósea: Bajo WBCs, plaquetas y anemia.

Disfunción renal o creatinina alta.

Toxicidad hepática (enzimas hepáticas elevadas).

Hiperlipidemia.

Enfermedad pulmonar intersticial/pneumonía (disnea y tos).

Molestias gastrointestinales: Náusea, vómito y diarrea.

Fatiga, rash y edema.

Tratamiento de emergencia:

No hay antídoto específico para everolimus. El manejo es de soporte y sintomático.

Valorar ABCs: Aire, Respiración y Circulación.

Interrumpir el fármaco inmediatamente.

Descontaminación gastrointestinal:

Puede considerarse carbón activado dentro de 1 a 2 horas de la ingestión.

El lavado gástrico se indica raramente, sólo si la ingestión amenaza la vida.

Monitoreo de los signos vitales y función de órganos (riñones, hígado y pulmones).

Medidas de soporte:

Fluidos intravenosos para la hidratación.

Antipiréticos si hay fiebre.

Antibióticos para las infecciones.

Tratamiento con oxígeno para síntomas respiratorios.

Productos de la sangre si la depresión de la médula ósea es grave.

Antídoto:

No se conoce antídoto específico para Everolimus.

La hemodiálisis no es efectiva debido a la unión alta a la proteína y al gran volumen de distribución.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AA18

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04: Agentes inmunosupresores, L04A: Agentes inmunosupresores, L04AA: Agentes inmunosupresores selectivos.

Everolimus es un inhibidor de la señal de proliferación celular que previene el rechazo del aloinjerto en roedores y en modelos de alotrasplantes en primates. Ejerce su efecto inmunosupresor a través de la inhibición de la proliferación y, en consecuencia, de la expansión clonal de los linfocitos T activados por el antígeno, que está mediada por interleucinas ej. interleucina-2 y la interleucina-15. Everolimus inhibe una vía de transducción de señales intracelulares que es inducida por la unión de estos factores de crecimiento de los linfocitos T a sus receptores respectivos y que, normalmente, conduce a la proliferación celular. El bloqueo de esta señal inducido por everolimus produce que las células se detengan en el estadio G1 del ciclo celular.

A escala molecular, everolimus forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP- 12. En presencia de everolimus se inhibe la fosforilación de la quinasa p70S6, que es estimulada por el factor de crecimiento. Dado que la fosforilación de la quinasa p70S6 está bajo el control de la quinasa FRAP (también denominada m-TOR), este hallazgo sugiere que el complejo everolimus-FKBP-12 se une a FRAP e interfiere con el funcionamiento de esta última. FRAP es una proteína reguladora clave que controla el metabolismo, el crecimiento y la proliferación celular, por lo que el bloqueo de la función de FRAP explica la detención del ciclo celular causado por everolimus.

Everolimus tiene un modo diferente de acción que la ciclosporina. En los modelos preclínicos de alotrasplante, la combinación de everolimus con ciclosporina fue más eficaz que cualquiera de los fármacos por separado.

El efecto del everolimus no se restringe a los linfocitos T. Everolimus inhibe en general la proliferación estimulada por los factores de crecimiento de las células hematopoyéticas y células no hematopoyéticas como, p. ej., las células del músculo liso vascular. La proliferación de las células del músculo liso vascular estimulada por factores de crecimiento, inducida por el daño de las células endoteliales y que lleva a la formación de una neointima, juega un papel fundamental en la patogénesis del rechazo crónico. Los estudios preclínicos con everolimus revelan una inhibición de la formación de neointima en un modelo murino de alotrasplante de aorta.

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

Absorción:

El everolimus alcanza su concentración máxima entre 1 y 2 horas después de la administración oral. Las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes con trasplante son proporcionales a la dosis en el intervalo de 0,25 a 15 mg. El cociente de AUC revela que la biodisponibilidad relativa del comprimido dispersable frente al comprimido convencional es de 0,90 (IC del 90%: 0,76; 1,07).

Efecto de los alimentos:

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del everolimus disminuyen un 60 % y un 16 %, respectivamente, cuando el comprimido se administra con una comida rica en grasas. Para reducir al mínimo la variabilidad, Everolimus se debe administrar siempre con alimentos o siempre sin alimentos.

Distribución:

El cociente sangre/plasma del everolimus, que depende de la concentración en el intervalo de 5 a 5000 ng/ml, varía entre el 17 % y el 73 %. La unión a proteínas plasmáticas es de cerca del 74 % en los sujetos sanos y en los pacientes con disfunción hepática moderada. El volumen de distribución asociado a la fase terminal (V_z/F) en los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento es de 342 ± 107 l.

Biotransformación:

El everolimus es un sustrato de la CYP3A4 y de la gpP. Luego de la administración oral, es el componente circulante principal en la sangre humana. Se han detectado seis metabolitos importantes del everolimus en dicho medio: tres metabolitos monohidroxilados, dos productos de la apertura hidrolítica del anillo y un conjugado fosfatidilcolínico del everolimus. Estos metabolitos se identificaron también en las especies animales de los estudios de toxicidad, y su actividad era unas cien veces menor que la del everolimus. Por consiguiente, se considera que la mayor parte de la actividad farmacológica del everolimus se debe al compuesto inalterado.

Eliminación:

Tras la administración de una dosis única de everolimus radioactivo a receptores de trasplante que recibían ciclosporina, la mayor parte de la radioactividad (el 80 %) se encontró en las heces y solo una pequeña proporción (el 5 %) en la orina. El compuesto original no se detecta en la orina ni en las heces.

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

No procede

Fecha de aprobación / revisión del texto: 24 de septiembre de 2025.