

Everolimus Ethypharm

Everolimus 5mg - Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Francesa

Fórmula cuali y cuantitativa

Cada comprimido contiene:

Everolimus 5mg.

Butilhidroxitolueno (E 321) 0,10mg, Hipromelosa 45,13 mg, Lactosa monohidrato 4,92mg, Crospovidona tipo A 50,00mg, Lactosa 143,60 mg, Estearato de magnesio 1,25 mg.

Acción terapéutica

Inhibidor de protein quinasa Cod. ATC: L01XE10

Indicaciones

Cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo

Everolimus Ethypharm se administra en combinación con exemestano para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2/neu negativo, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de una recidiva o una progresión tras el tratamiento con un inhibidor de la aromatasas no esteroideo.

Tumores neuroendocrinos de origen pancreático

Everolimus Ethypharm está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen pancreático inoperables o metastásicos, bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

Tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal y pulmonar

Everolimus Ethypharm está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos no funcionales bien diferenciados (Grado 1 o grado 2) irresecables o metastásico de origen gastrointestinal o pulmonar en adultos con enfermedad progresiva (ver advertencias y precauciones y propiedades farmacológicas).

Carcinoma de células renales

Everolimus Ethypharm es indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en quienes la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con terapia dirigida- VEGF.

Posología y forma de administración

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

Posología

Para los diferentes esquemas de dosificación se dispone de Everolimus Ethypharm como comprimidos de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

La dosis recomendada es de 10 mg de everolimus una vez al día. Deberá continuarse el tratamiento mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

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

Ajuste de dosis debida a reacciones adversas

El tratamiento de las reacciones adversas sospechadas graves y/o no tolerables puede requerir una reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento con Everolimus Ethypharm. Normalmente, no es preciso un ajuste de dosis para reacciones adversas de grado 1. Si se necesita una reducción de la dosis, la dosis recomendada es de 5 mg al día y no debe ser menor que 5 mg diarios.

La Tabla 1 resume las recomendaciones para el ajuste de la dosis para reacciones adversas específicas (ver también advertencias).

Tabla 1: recomendaciones de ajuste de dosis de Everolimus Ethypharm

Efecto adverso	Gravedad¹	Ajuste de dosis de Everolimus Ethypharm
Neumonitis no infecciosa	grado 2	Considerar la interrupción del tratamiento hasta que mejoren los síntomas a grado ≤ 1 . Nuevo tratamiento con la dosis diaria de 5 mg. Interrumpir el tratamiento, si no se logra una recuperación en 4 semanas.
	grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que los síntomas pasen a grado ≤ 1 . Considerar un nuevo tratamiento a la dosis diaria de 5 mg. Si la toxicidad nuevamente llega a grado 3, se debe considerar la interrupción del tratamiento.
	grado 4	Interrumpir el tratamiento.
Estomatitis	grado 2	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤ 1 . Nuevo tratamiento con la misma dosis. Si la estomatitis nuevamente llega a grado 2, interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado ≤ 1 . Nuevo tratamiento con la dosis diaria de 5 mg.
	grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤ 1 . Nuevo tratamiento con la dosis diaria de 5 mg.
	grado 4	Interrumpir el tratamiento.
Otras toxicidades no hematológicas (excluyendo eventos metabólicos)	grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no se requiere ajuste de dosis. Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpir temporalmente la dosis hasta la recuperación a grado ≤ 1 . Nuevo tratamiento con la misma dosis. Si la toxicidad nuevamente llega a grado 2, interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado ≤ 1 . Nuevo tratamiento con la dosis diaria de 5 mg.

Efecto adverso	Gravedad¹	Ajuste de dosis de Everolimus Ethypharm
Otras toxicidades no hematológicas (excluyendo eventos metabólicos)	grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤ 1 . Considerar un nuevo tratamiento con la dosis diaria de 5 mg. Si la toxicidad alcanza nuevamente el grado 3, considerar la interrupción.
	grado 4	Interrumpir el tratamiento.
Eventos metabólicos (p.ej., hiperglucemia, dislipidemia)	grado 2	No se requiere ajuste de dosis.
	grado 3	Interrupción temporal de la dosis. Nuevo tratamiento con la dosis diaria de 5 mg.
	grado 4	Interrumpir el tratamiento.
Trombocitopenia	grado 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Nuevo tratamiento con la misma dosis.
	grado 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Nuevo tratamiento con la dosis diaria de 5 mg.
Neutropenia	grado 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	No se requiere ajuste de la dosis.
	grado 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Nuevo tratamiento con la misma dosis.
	grado 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Nuevo tratamiento con la dosis diaria de 5 mg.
Neutropenia febril	grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) y sin fiebre. Nuevo tratamiento con la dosis diaria de 5 mg.
	grado 4	Interrumpir el tratamiento.
¹ La gravedad se basa en los criterios habituales de nomenclatura para acontecimiento adversos (CTCAE) v3.0 del National Cancer Institut (NCI)		

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis (ver farmacocinética).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis (ver farmacocinética).

Insuficiencia hepática

- Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) - la dosis recomendada es de 7,5 mg diarios.
- Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) - la dosis recomendada es de 5 mg diarios.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) - Everolimus Ethypharm sólo está recomendado si el beneficio esperado supera el riesgo. En este caso, no debe superarse una dosis de 2,5 mg diarios.

Se deben realizar ajustes de dosis si el estado hepático del paciente (Child-Pugh) cambia durante el tratamiento (ver también advertencias y propiedades farmacocinéticas).

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Everolimus Ethypharm en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Everolimus Ethypharm debe administrarse por vía oral una vez al día, siempre a la misma hora ya sea durante las ingestas o bien lejos de las comidas (ver farmacocinética). Los comprimidos de Everolimus Ethypharm deben tragarse enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos no se deben masticar ni triturar.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo

En el estudio BOLERO-2 (estudio CRAD001Y2301), un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de Everolimus Ethypharm + exemestano frente a placebo + exemestano, participaron mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor estrogénico positivo, HER2/neu negativo con recurrencia o progresión tras un tratamiento previo con letrozol o anastrozol. La aleatorización se estratificó por sensibilidad documentada a un tratamiento hormonal previo y por la presencia de metástasis viscerales. La sensibilidad a un tratamiento hormonal previo se definió como beneficio clínico documentado (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable \geq 24 semanas) tras al menos un tratamiento hormonal previo en la enfermedad avanzada o al menos 24 meses de terapia hormonal adyuvante antes de la recurrencia.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), basada en la valoración del médico del estudio (radiología local). Los análisis de SLP de apoyo se basaron en una revisión radiológica central independiente.

Las variables secundarias incluyeron supervivencia global (SG), tasa de respuesta objetiva, tasa de beneficio clínico, seguridad, cambio en la calidad de vida (CdV) y tiempo hasta el deterioro de ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

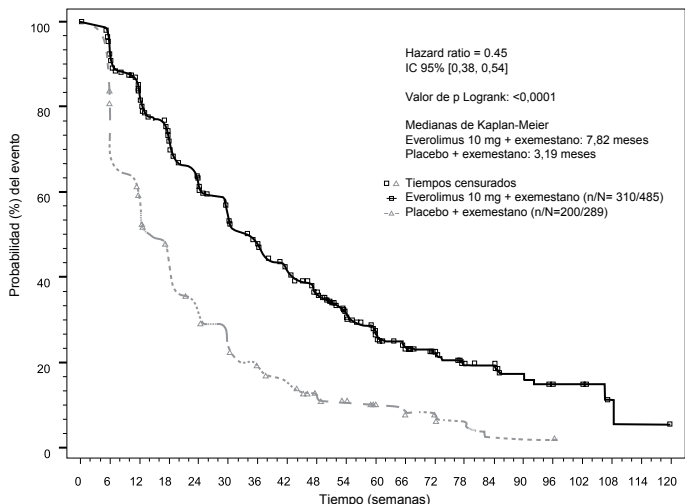
Se aleatorizaron un total de 724 pacientes en una proporción 2:1 a la combinación de everolimus (10 mg diarios) + exemestano (25 mg diarios) (n = 485) o al brazo de placebo + exemestano (25 mg diarios) (n = 239). En el momento del análisis final de SG la mediana de duración del tratamiento con everolimus fue de 24,0 semanas (intervalo 1,0-199,1 semanas). La mediana de duración del tratamiento con exemestano fue más larga para el grupo de everolimus + exemestano a 29,5 semanas (1,0-199,1) que para el grupo de placebo + exemestano a 14,1 semanas (1,0-156,0).

Los resultados de eficacia para la variable principal se obtuvieron a partir del análisis de SLP (ver Tabla 4 y Figura 1). Los pacientes en el brazo de placebo + exemestano no se cambiaron a everolimus en el momento de la progresión.

Tabla 4: Resultados de eficacia del BOLERO-2

Análisis	Everolimus^a n = 485	Placebo ³ n = 239	Hazard ratio	Valor de p
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95 %)				
Revisión radiológica del médico del estudio	7,8 (6,9 a 8,5)	3,2 (2,8 a 4,1)	0,45 (0,38 a 0,54)	<0,0001
Revisión radiológica independiente	11,0 (9,7 a 15,0)	4,1 (2,9 a 5,6)	0,38 (0,31 a 0,48)	<0,0001
Mediana de supervivencia global (meses) (IC 95 %)				
Mediana de supervivencia global	31,0 (28,0 - 34,6)	26,6 (22,6 - 33,1)	0,89 (0,73 - 1,10)	0,1426
Mejor respuesta global (%) (IC 95 %)				
Tasa de respuesta objetiva ^b	12,6 % (9,8 a 15,9)	1,7 % (0,5 a 4,2)	n/ad	<0,0001 ^e
Tasa de beneficio clínico ^c	51,3 % (46,8 a 55,9)	26,4 % (20,9 a 32,4)	n/ad	<0,0001 ^e
^a + exemestano ^b Tasa de respuesta objetiva = proporción de pacientes con respuesta completa o parcial ^c Tasa de beneficio clínico = proporción de pacientes con respuesta completa o parcial o enfermedad estable ≥ 24 semanas ^d No aplica ^e Valor de p obtenido del ensayo exacto de Cochran-Mantel-Haenszel usando una versión estratificada del test de permutación de Cochran-Armitage.				

Figura 1: BOLERO-2 – Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (estudio radiológico realizado por el médico del estudio)



Número de Pacientes todavía a riesgo

Tiempo (semanas)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Everolimus	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0

El efecto estimado del tratamiento sobre la SLP fue cimentado por un análisis de subgrupos planificado de la SLP evaluado por el médico responsable del estudio.

En todos los subgrupos analizados (edad, efectividad de una terapia hormonal previa, cantidad de órganos afectados, estado de las metástasis óseas al inicio y presencia de metástasis viscerales, y entre los subgrupos demográficos y pronósticos más importantes), se observó un efecto positivo con el tratamiento con everolimus + exemestano con un cociente de riesgo -Hazard ratio- (HR) estimado frente a placebo + exemestano de entre 0,25 a 0,60.

No se observaron diferencias entre los dos brazos respecto al tiempo hasta > 5 % de deterioro en la puntuación de los dominios funcionales y globales del QLQ-C30.

El estudio BOLERO-6 (estudio CRAD001Y2201) es un estudio de tres brazos, aleatorizado, abierto, de fase II de everolimus en combinación con exemestano frente a everolimus solo frente a capecitabina en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptor de estrógenos positivo, HER2/neu negativo, localmente avanzado, recurrente o metastásico después de recurrencia o progresión a letrozol o anastrozol previos.

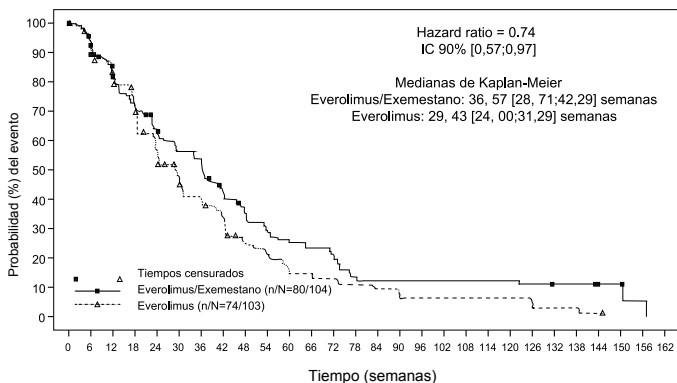
La variable principal del estudio fue estimar el HR de la SLP para everolimus + exemestano frente a everolimus. La variable secundaria principal fue estimar el HR de la SLP para everolimus + exemestano frente a capecitabina.

Otros objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la SG, tasa de respuesta objetiva, tasa de beneficio clínico, seguridad, tiempo hasta el deterioro de la actividad ECOG, tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, y satisfacción con el tratamiento (TSQM). No se han previsto comparaciones estadísticas formales.

Se aleatorizaron un total de 309 pacientes en una proporción de 1:1:1 a la combinación de everolimus (10 mg diarios) + exemestano (25 mg diarios) (n = 104), everolimus solo (10 mg diarios) (n = 103), o capecitabina (dosis de 1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de una semana de descanso, ciclo de 3 semanas) (n = 102). En el día de corte, la mediana de duración del tratamiento fue de 27,5 semanas (intervalo 2,0-165,7) en el brazo de everolimus + exemestano, 20 semanas (1,3-145,0) en el brazo de everolimus, y 26,7 semanas (1,4-177,1) en el brazo de capecitabina.

El resultado del análisis final de SLP con 154 eventos de SLP observados en base a la valoración del investigador local mostró un HR estimado de 0,74 (IC 90 %: 0,57, 0,97) a favor del brazo de everolimus + exemestano con respecto al brazo de everolimus. La mediana de SLP fue de 8,4 meses (IC 90 %: 6,6, 9,7) y 6,8 meses (IC 90 %: 5,5, 7,2), respectivamente.

Figura 2: Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión del BOLERO- 6 (revisión radiológica realizado por el médico del estudio)



Número de pacientes aún en riesgo

Tiempo (semanas)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162	
Everolimus/Exemestano	104	91	80	66	57	49	47	35	28	23	21	19	17	11	10	10	10	10	10	10	10	10	9	7	7	4	4	1	0
Everolimus	103	87	69	60	46	33	27	23	15	13	10	9	8	7	6	4	4	4	4	4	4	4	2	2	2	1	0	0	

Sobre la base de un total de 148 eventos de SLP observados, la HR estimada de la variable secundaria principal SLP fue de 1,26 (IC 90 %: 0,96, 1,66), favorable a capecitabina respecto al brazo de la combinación everolimus + exemestano.

Los resultados de SG de la variable secundaria no fueron consistentes con la variable principal SLP, con una tendencia favorable observada en el brazo de everolimus solo. El HR estimado fue de 1,27 (IC 90 %: 0,95, 1,70) para la comparación de la SG en el brazo de everolimus solo respecto al brazo de everolimus + exemestano. El HR estimado para la comparación de la SG en el brazo de combinación de everolimus + exemestano respecto al brazo de capecitabina fue de 1,33 (IC 90 %: 0,99, 1,79).

Tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático (pNET)

En el estudio RADIANT-3 (estudio CRAD001C2324), de fase III, multicéntrico, aleatorizado,

doble ciego de Everolimus Ethypharm más la mejor terapia de soporte (MTS) frente a placebo más MTS en pacientes con pNET avanzado, se demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de Everolimus Ethypharm sobre placebo de prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP) en unas 2,4 veces (11,04 meses frente a 4,6 meses) (HR 0,35; IC 95 %: 0,27, 0,45; $p < 0,001$) (ver Tabla 5 y Figura 2).

El estudio RADIANT-3 incluyó a pacientes con pNET avanzado bien y moderadamente diferenciado cuya enfermedad había progresado en los 12 meses anteriores. Como parte de la MTS se permitió el tratamiento con análogos de somatostatina.

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Tras la progresión radiológica documentada, se abrió el código de aleatorización de los pacientes por parte del médico del estudio. Se permitió a los pacientes que estaban aleatorizados en el grupo placebo recibir Everolimus Ethypharm en tratamiento abierto.

Las variables secundarias incluyeron la seguridad, la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y la supervivencia global (SG).

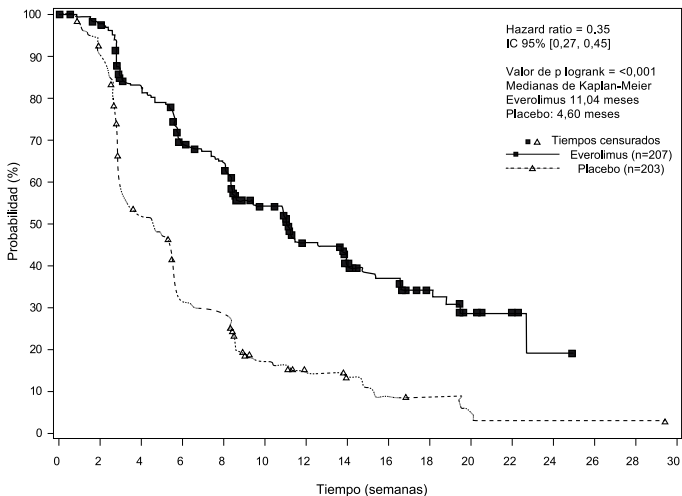
En total, 410 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Everolimus Ethypharm 10 mg/día ($n = 207$) o placebo ($n = 203$). Las características demográficas estaban bien equilibradas (mediana de edad 58 años, 55 % hombres, 78,5 % caucásicos). El 58 % de los pacientes en ambos brazos recibieron tratamiento sistémico previo. La mediana de duración del tratamiento ciego del estudio fue de 37,8 semanas (intervalo 1,1- 129,9 semanas) para pacientes que recibieron everolimus y 16,1 semanas (intervalo 0,4-147,0 semanas) para los que recibieron placebo.

Tras la progresión de la enfermedad o después de abrir el código de aleatorización del estudio, 172 de los 203 pacientes (84,7 %) inicialmente aleatorizados a placebo pasaron al grupo abierto de Everolimus Ethypharm. La mediana de duración del tratamiento abierto fue de 47,7 semanas entre todos los pacientes; 67,1 semanas en los 53 pacientes aleatorizados a everolimus que pasaron a everolimus abierto y 44,1 semanas en los 172 pacientes aleatorizados a placebo que pasaron a everolimus abierto.

Tabla 5: RADIANT-3 - Resultados de eficacia

Análisis	Everolimus^a n = 207	Placebo³ n = 203	Hazard ratio (IC 95 %)	Valor de p
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95 %)				
Revisión radiológica del médico del estudio	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Revisión radiológica independiente	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
Mediana de supervivencia global (meses) (IC 95 %)				
Mediana de supervivencia global	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Figura 3 RADIANT-3 – Curva de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier (revisión radiológica realizada por el médico del estudio)



Nº de pacientes aún en riesgo

Afinitor	207	189	153	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
P	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	0

Tumores neuroendocrinos de origen pulmonar o gastrointestinal avanzados

RADIAN-4 (estudio CRAD001T2302), un estudio de fase III, randomizado, multicéntrico, doble ciego de everolimus más mejor cuidado de apoyo versus placebo más mejor cuidado de apoyo, fue conducido en pacientes con tumores no funcionales neuroendocrinos bien diferenciados (Grado 1 o Grado 2) bien diferenciados de origen gastrointestinal o pulmonar sin antecedentes y sin síntomas no activos relacionados al síndrome carcinoide.

El punto final primario para el estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés) evaluada por criterio de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST por sus siglas en inglés), basado en evaluación radiológica independiente. El análisis PFS de soporte fue basado en la revisión de investigador local. Puntos finales secundarios incluyeron supervivencia global, tasa de respuesta global, tasa de control de enfermedad, cambios en la calidad de vida y tiempo a la performance del estado de deterioro de la Organización Mundial de la Salud.

Un total de 302 pacientes fueron randomizados en una relación 2:1 para recibir Everolimus (10 mg diarios) (n=205) o placebo (N = 97). Características demográficas y de enfermedad fueron balanceados generalmente (mediana de edad 63 años [rango de 22 a 86], 76% Caucásicos, antecedentes de uso previo de análogo de somatostatina). La mediana de duración del tratamiento ciego fue de 40,4 semanas para pacientes recibiendo Everolimus y 19,6 semanas para aquellos recibiendo placebo. Pacientes en la rama del placebo no atravesaron a everolimus al tiempo de progresión.

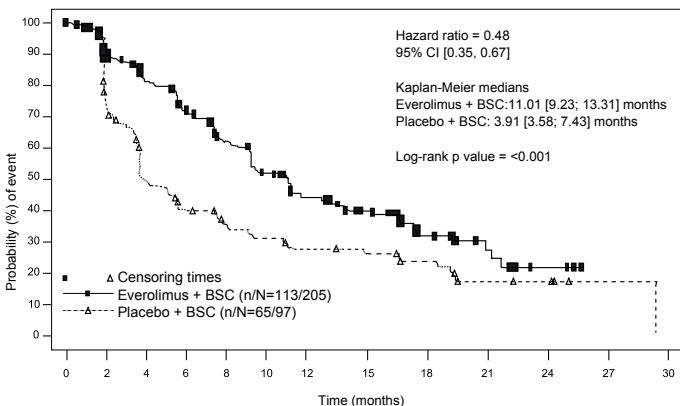
Los resultados de eficacia para el punto final primario fueron obtenidos del análisis PFS final (ver Tabla 6 y Figura 3)

Table 6 RADIANT-4 – Progression-free survival results

Población	Everolimus n = 205	Placebo n = 97	Cociente de riesgo (95% IC)	p-valor ^a
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (95% IC)				
Revisión radiológica independiente	11.01 (9.2, 13.3)	3.91 (3.6, 7.4)	0.48 (0.35, 0.67)	<0,0001
Revisión radiológica de investigador	13.96 (11.2, 17.7)	5.45 (3.7, 7.4)	0.39 (0.28, 0.54)	<0,0001

^a valor de p unilateral desde el test de log- Rank estratificado

Figura 3 RADIANT-4 Curva de supervivencia libre de progresión Kaplan Meier (revisión radiológica independiente)

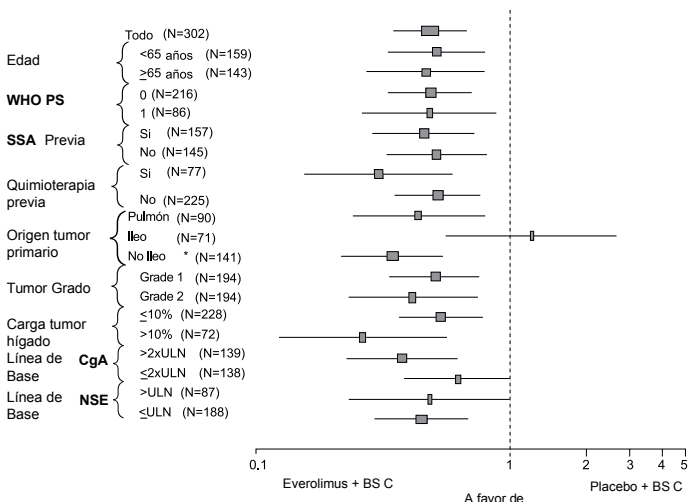


Numer of Patients still at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

En análisis de apoyo, un efecto positivo del tratamiento ha sido observado en todos los subgrupos con la excepción del subgrupo de pacientes con íleon como sitio primario del origen del tumor (Íleo: HR=1.22 [95% IC: 0.56 to 2.65]; No-íleo: HR=0.34 [95% IC: 0.22 a 0.54]; Pulmón: HR=0.43 [95% IC: 0.24 a 0.79]) (ver Figura 4).

Figura 4 RADIAN-4 Resultado de supervivencia libre de progresión por subgrupo de pacientes preespecificado (revisión radiológica independiente)



*No ileo: estómago, colon, recto, apéndice, caseum, duodeno, yeyuno, carcinoma de origen primario desconocido y otro gastrointestinal.

ULN (por sus siglas en inglés): límite superior al normal

CgA: cromogranina A

NSE (por sus siglas en inglés): neurona enolasa específica

Cociente de riesgo (IC de 95%) desde modelo de COX estratificada.

El análisis provisional preprogramado de supervivencia global luego de 101 muertes (fuera de las 191 requeridas para el análisis final) y 33 meses de seguimiento favoreció la rama de everolimus, sin embargo, no se observó diferencia estadística significativa en supervivencia local (HR= 0.73 [95% IC: 0.48 a 1.11; p=0.071]).

No se observó diferencia en el tiempo de performance de estado de deterioro definitivo de la Organización Mundial de la Salud (≥ 1 punto) y el tiempo de deterioro definitivo en la calidad de vida (FACT-G score total ≥ 7 puntos) entre las dos ramas.

Carcinoma de células renales avanzado

RECORD-1 (estudio CRAD001C2240), un estudio de fase III internacional, multicéntrico, randomizado, de doble ciego comparando Everolimus 10 mg/día y placebo, ambos en conjunción con mejor cuidado de apoyo, fue conducido en pacientes con carcinoma de células renales metastásico, en quienes la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con terapia de VEGFR-TKI (inhibidor tirosin kinasa del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial) (sunitinib, sorafenib, o ambos sunitinib o sorafenib). Fue

permitida la terapia previa con bevacizumab e interferón alfa. Los pacientes se estratificaron de acuerdo a la puntuación pronóstica del Memorial Sloan- Kettering Cancer Center (MSKCC) (grupos de riesgo favorable vs intermedio vs bajo) y terapia anticáncer previa (1 vs 2 VEGFR-TKI previa).

La supervivencia libre de progresión, se documentó utilizando RECIST por su siglas en inglés (Criterio de evaluación de respuesta en tumores sólidos) y evaluado a través de una revisión central ciega independiente, fue punto final primario. Puntos finales secundarios incluyen seguridad, tasa de respuesta tumoral objetiva, supervivencia global, síntomas relacionados a la enfermedad y calidad de vida. Luego de documentarse la progresión radiológica, los pacientes pudieron descubrirse por el investigador: aquellos randomizados a placebo fueron habilitados a recibir everolimus 10mg/día.

El comité independiente de monitoreo de datos recomendó la terminación de este ensayo al tiempo del segundo análisis provisional habiéndose alcanzado el punto final primario.

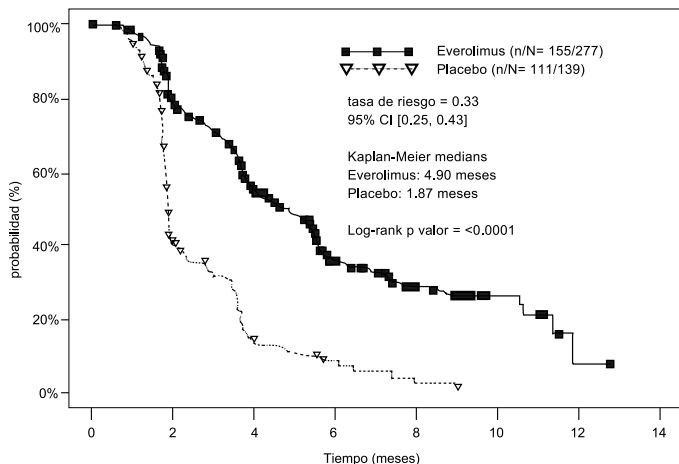
En total, 416 pacientes fueron randomizados 2:1 para recibir everolimus (n= 277) o placebo (n=139). Demográficos fueron bien balanceados (edad media agrupada [61 años; rango 27-85], 78% masculinos, 88% Caucásicos, número de terapias VEGFR- TKI previas [1-74%, 2-26%]). La mediana de la duración del tratamiento estudio ciego fue de 141 días (rango 19-451 días) para pacientes recibiendo everolimus y 60 días (rango 21-295 días) para aquellos recibiendo placebo.

Everolimus fue superior a placebo para el punto final primario de supervivencia libre de progresión, con una reducción estadísticamente significativa de 67% de reducción en el riesgo de progresión o muerte (ver tabla 7 y figura 5).

Tabla 7 RECORD-1- Resultados de supervivencia libre de progresión

Población	n	Everolimus n = 277	Placebo n = 139	Tasa de riesgo (95%IC)	Valor- p
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95 %)					
Análisis primario					
Todos (revisión central independiente ciega)	416	4.9 (4.0-5.5)	1.9 (1.8-1.9)	0.33 (0.25-0.43)	<0.0001 _a
Análisis sensitivo / de apoyo					
Todos (revisión local por el investigador)	416	5.5 (4.6-5.8)	1.9 (1.8-2.2)	0.32 (0.25-0.41)	<0.0001 _a
<i>MSKCC score pronostico (revisión central independiente ciega)</i>					
Riesgo favorable	120	5.8 (4.0-7.4)	1.9 (1.9-2.8)	0.31 (0.19-0.50)	<0.0001
Riesgo intermedio	235	4.5 (3.8-5.5)	1.8 (1.8-1.9)	0.32 (0.22-0.44)	<0.0001
Riesgo bajo	61	3.6 (1.9-4.6)	1.8 (1.8-3.6)	0.44 (0.22-0.85)	0.007
_a test de log-rank estratificado					

Figura 5 RECORD-1 Curvas de Kaplan- Meier de supervivencia libre de progresión (revisión central independiente)



Nº de pacientes aún con riesgo

Tiempo (meses)	0	2	4	6	8	10	12	14
Everolimus	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Las Tasas de PFS de seis meses fueron de 36% para la terapia con everolimus comparada con 9% para placebo.

Se observaron respuestas objetivas a tumores confirmadas en 5 pacientes (2%) recibiendo everolimus, mientras que no se observó ninguna en los pacientes recibiendo placebo. Por lo tanto, La ventaja de supervivencia libre de progresión refleja principalmente la población con estabilización de la enfermedad (correspondiente al 67% del grupo con tratamiento con everolimus).

No se observaron diferencias estadísticamente significantes relacionadas al tratamiento (tasa de riesgo 0,87; intervalo de confianza : 0,67 – 1,17; p= 0,177). El cruce a everolimus después de la progresión de la enfermedad para pacientes asignados a placebo confundió la detección de cualquier diferencia relacionada con el tratamiento en la supervivencia general.

Otros estudios

La estomatitis es la reacción adversa notificada de forma más frecuente en pacientes tratados con Everolimus Ethypharm (ver las secciones 4.4 y 4.8). En un estudio poscomercialización de un único brazo en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado (n = 92), se administró a las pacientes tratamiento tópico con una solución oral sin alcohol de dexametasona 0,5 mg/5 ml, como enjuague bucal (4 veces al día, durante las primeras 8 semanas de tratamiento), al inicio del tratamiento con Everolimus Ethypharm (10 mg/día) más exemestano (25 mg/día) para reducir la incidencia y la gravedad de la estomatitis. La incidencia de estomatitis de grado ≥ 2 a las 8 semanas fue de 2,4 % (n = 2/85 pacientes evaluables)

que fue inferior a lo notificado anteriormente. La incidencia de estomatitis de grado 1 fue de 18,8 % (n = 16/85) y no se notificó ningún caso de estomatitis de grado 3 o 4. El perfil de seguridad global en este estudio fue consistente con el perfil ya establecido para everolimus en el ámbito de oncología y del complejo de esclerosis tuberosa (CET), con la excepción de un ligero incremento en la frecuencia de candidiasis oral que se notificó en un 2,2 % (n = 2/92) de pacientes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos no obliga a presentar los resultados de los ensayos realizados con Everolimus Ethypharm en todos los grupos de la población pediátrica en tumores neuroendocrinos de origen pancreático, tumores neuroendocrinos torácicos y en carcinoma de células renales (ver posología).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Efecto de la comida

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

Distribución

La relación sangre-plasma de everolimus, que es dependiente de la concentración en el intervalo de 5 a 5.000 ng/ml es de 17 % a 73 %. En pacientes con cáncer tratados con 10 mg/día de everolimus, aproximadamente el 20 % de la concentración de everolimus en sangre total está retenida en el plasma. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 74 % tanto en individuos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (V_d) fue de 191 l para el compartimento central y de 517 l para el compartimento periférico.

Biotransformación

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

Eliminación

La media del valor de aclaramiento oral (CL/F) de everolimus después de la administración de

10 mg diarios en pacientes con tumores sólidos avanzados fue de 24,5 l/h. La vida media de eliminación de everolimus es de aproximadamente 30 horas.

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

Farmacocinética en el estado estacionario

Después de la administración de everolimus a pacientes con tumores sólidos avanzados, el AUC_{0-T} en el estado estacionario fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 5 a 10 mg diarios. Se alcanzó el estado estacionario a las 2 semanas. La C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. La t_{max} se alcanza 1-2 horas después de la dosis. Se observó una correlación significativa entre la AUC_{0-t} y la concentración valle pre-dosis en el estado estacionario.

Grupos especiales de pacientes

Insuficiencia hepática

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de everolimus fue evaluada en dos estudios de dosis única oral de Everolimus Ethypharm comprimidos en 8 y 34 individuos con función hepática alterada respecto a individuos con función hepática normal.

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

En el segundo estudio de 34 individuos con diferente función hepática alterada en comparación con los individuos normales, se observó un aumento de 1,6 veces; 3,3 veces y 3,6 veces en la exposición (es decir AUC_{0-inf}) para individuos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), respectivamente.

Las simulaciones farmacocinéticas de dosis múltiples apoyan las recomendaciones de dosis en individuos con insuficiencia hepática en función de su estado de Child-Pugh.

En base a los resultados de los dos estudios, se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones posología y advertencias y precauciones de uso).

Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético en una población de 170 pacientes con tumores sólidos avanzados, no se detectó una influencia significativa del aclaramiento de creatinina (25- 178 ml/min) sobre el cociente CL/F de everolimus. La insuficiencia renal post-transplante (intervalo de aclaramiento de creatinina: 11-107 ml/min) no afectó la farmacocinética de everolimus en pacientes trasplantados.

Pacientes de edad avanzada

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

Características étnicas

El aclaramiento oral (CL/F) es similar en pacientes con cáncer japoneses y caucásicos con

funciones hepáticas similares. En base a un análisis farmacocinético de la población, el valor de CL/F es una media del 20 % superior en pacientes negros trasplantados.

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos 'minipigs', monos y conejos. Los principales órganos diana fueron los sistemas reproductores femenino y masculino de diversas especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de esperma en los epidídimos y atrofia uterina) en varias especies; los pulmones (aumento de macrófagos alveolares) en ratas y ratones; páncreas (desgranulación y vacuolación de células exocrinas en monos y minicerdos, respectivamente, y degeneración de las células de los islotes en monos), y los ojos (opacidades lenticulares en la línea de sutura anterior) sólo en ratas. En ratas se observaron cambios menores en los riñones (exacerbación de la lipofuscina relacionada con la edad en el epitelio tubular, aumentos en hidronefrosis) y en ratones (exacerbación de lesiones de base). No se observaron indicios de toxicidad renal en monos o minipigs.

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

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

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

Everolimus pudo cruzar la barrera placentaria y tuvo un efecto tóxico sobre el feto. En ratas, everolimus causó embrio/fototoxicidad a la exposición sistémica por debajo del nivel terapéutico. Esto se manifestó como mortalidad y reducción en el peso fetal. La incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas (p.ej., fisura esternal) aumentó con dosis de 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, fue evidente la embriotoxicidad en una mayor frecuencia de resorciones tardías.

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

Contraindicaciones

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

Advertencias y medidas de precaución especiales para el uso

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido everolimus. En pacientes tratados con Everolimus Ethypharm se ha informado frecuentemente

de neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial). Algunos casos fueron graves y, en casos aislados tuvieron un desenlace mortal. Debe considerarse un diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en aquellos en que se han descartado causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no médicas mediante los estudios correspondientes. Se debe descartar la presencia de infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (NPJ/NPC) en el diagnóstico diferencial de neumonitis no infecciosa (ver «Infecciones» a continuación). Deberá advertirse a los pacientes que comuniquen de inmediato cualquier nuevo síntoma respiratorio o un empeoramiento del mismo.

Los pacientes que presenten cambios radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa y que tengan pocos o ningún síntoma pueden continuar el tratamiento con Everolimus Ethypharm sin ajustar la dosis. Si los síntomas son moderados (grado 2) o graves (grado 3), puede estar indicado el uso de corticosteroides hasta que no aprecie más síntomas clínicos.

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

Infecciones

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

Los médicos y los pacientes deberán ser conscientes del aumento de riesgo de infección con Everolimus Ethypharm. Las infecciones previas deberán tratarse adecuadamente y deben haberse curado por completo antes de iniciar el tratamiento con Everolimus Ethypharm. Durante el tratamiento con Everolimus Ethypharm, deberán estar alerta para detectar los signos y síntomas de infección: si se diagnostica una infección, establecer el tratamiento adecuado rápidamente y considerar la interrupción del tratamiento con Everolimus Ethypharm. Si se diagnostica una infección fúngica sistémica invasiva, el tratamiento con Everolimus Ethypharm deberá interrumpirse de inmediato y de modo permanente y el paciente deberá recibir el tratamiento antifúngico adecuado.

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Los pacientes que toman de forma concomitante un inhibidor de la ECA (p.ej. ramipril) pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema (p.ej. hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Estomatitis

La estomatitis, incluyendo úlceras en la boca y mucositis bucal es la reacción adversa informada con mayor frecuencia en pacientes tratados con Everolimus Ethypharm (ver reacciones adversas). La estomatitis aparece principalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Un estudio de un único brazo realizado en pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas tratadas con Everolimus Ethypharm más exemestano sugirió que una solución oral de corticoides sin alcohol, administrada como enjuague bucal durante las primeras 8 semanas de tratamiento, puede disminuir la incidencia y gravedad de la estomatitis (ver propiedades farmacodinámicas). Por lo tanto, el manejo de la estomatitis puede incluir el uso profiláctico y/o terapéutico de tratamientos tópicos, tales como una solución oral de corticoides sin alcohol en forma de enjuague bucal. Sin embargo, se deben evitar los productos que contengan alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo y derivados del tomillo ya que pueden empeorar el estado de la paciente. Se recomienda el control de la aparición de infecciones fúngicas y su tratamiento, especialmente en pacientes que están siendo tratados con medicamentos a base de corticoides. No deberán utilizarse agentes antifúngicos a menos que se haya diagnosticado una infección fúngica (ver interacción con otros medicamentos).

Eventos de falla renal

Casos de falla renal (incluyendo falla renal aguda), algunos con desenlace fatal, se han observado en pacientes con everolimus (ver reacciones adversas). Se debe controlar la función renal especialmente en los pacientes que presentan factores de riesgo adicionales que pueden continuar empeorando la función renal.

Pruebas de laboratorio y controles

Función renal

Se ha informado de casos de incrementos por lo general leves de creatinina sérica y de proteinuria (ver reacciones adversas). Se recomienda controlar la función renal, incluyendo la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteínas en orina o de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento con Everolimus Ethypharm y posteriormente en intervalos periódicos.

Glucosa sérica

Se ha informado de hiperglucemia (ver reacciones adversas). Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con Everolimus Ethypharm y posteriormente en intervalos periódicos. Se recomienda un control más frecuente cuando Everolimus Ethypharm se administra de forma conjunta con otros medicamentos que pueden inducir hiperglucemia. Si es posible, deberá conseguirse un control glucémico óptimo del paciente antes de iniciar el tratamiento con Everolimus Ethypharm.

Lípidos séricos

Se ha informado de dislipemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Se recomienda el control del colesterol y los triglicéridos en la sangre antes de iniciar el tratamiento con Everolimus Ethypharm y posteriormente en intervalos periódicos, así como el manejo con el tratamiento médico adecuado.

Parámetros hematológicos

Se ha informado de una disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas (ver reacciones adversas). Se recomienda el control del hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con Everolimus Ethypharm y posteriormente en intervalos periódicos.

Tumores carcinoides funcionantes

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con tumores carcinoides funcionantes, se comparó Everolimus Ethypharm 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 Ethypharm en pacientes con tumores carcinoides funcionantes.

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 Ethypharm, en base a la AUC prevista (ver sección interacción con otros medicamentos).

El tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 genera un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de everolimus (ver interacción con otros medicamentos). 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 de Everolimus Ethypharm y de inhibidores potentes.

Debido a posibles interacciones se debe tener precaución cuando se administre Everolimus Ethypharm en combinación con sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico. Si se administra Everolimus Ethypharm 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 (ver interacción con otros medicamentos).

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 (ver propiedades farmacocinéticas). Sólo se recomienda el uso de Everolimus Ethypharm en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) si el beneficio potencial supera el riesgo (ver secciones posología y propiedades farmacocinéticas).

No se dispone en la actualidad de datos clínicos respecto de la eficacia y la 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 Ethypharm deberá evitarse el uso de vacunas vivas (ver interacción con otros medicamentos).

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. Complicaciones en la cicatrización de heridas

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Everolimus es un sustrato de CYP3A4, y también es un sustrato y un inhibidor moderado de la Pgp. Por lo tanto, la absorción y la consiguiente eliminación de everolimus puede verse influenciada por productos que afectan a CYP3A4 y/o a Pgp. *In vitro*, everolimus es un inhibidor competitivo de CYP3A4 y un inhibidor mixto de CYP2D6.

En la Tabla 2 se indican 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 en sangre

Las sustancias que son inhibidores de CYP3A4 o de Pgp pueden aumentar las concentraciones de everolimus en 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 en sangre

Las sustancias que son inductores de CYP3A4 o de Pgp pueden disminuir las concentraciones de everolimus en sangre aumentando el metabolismo o el flujo de everolimus desde las células intestinales.

Tabla 2 Efectos de otros principios activos sobre everolimus

Principio activo por interacción	Interacción - Cambio de la AUC/C _{max} de Everolimus y relación de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
Inhibidores potentes de CYP3A4/Pgp		
Ketoconazol	AUC ↑ 15,3 veces (intervalo 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1 veces (intervalo 2,6-7,0)	No se recomienda el tratamiento concomitante de Everolimus Ethypharm y de inhibidores potentes.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	No se ha estudiado. Se espera un aumento importante en la concentración de everolimus.	
Telitromicina, claritromicina		
Nefazodona		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibidores moderados de CYP3A4/Pgp		
Eritromicina	AUC ↑ 4,4 veces (intervalo 2,0-12,6) C _{max} ↑ 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 requieren de 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
Imatinib	AUC ↑ 3,7 veces C _{max} ↑ 2,2 veces	
Verapamilo	AUC ↑ 3,5 veces (intervalo 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3 veces (intervalo 1,3-3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑ 2,7 veces (intervalo 1,5-4,7) C _{max} ↑ 1,8 veces (intervalo 1,3-2,6)	

Principio activo por interacción	Interacción - Cambio de la AUC/C _{max} de Everolimus y relación de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
Inhibidores moderados de CYP3A4/Pgp		
Fluconazol Diltiazem	No se ha estudiado. Se espera una mayor exposición.	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 por tanto se recomienda un estrecho control de las reacciones adversas. Si se interrumpe el tratamiento con un inhibidor moderado, se debe considerar un período de lavado de al menos 2 a 3 días (tiempo medio de eliminación para los inhibidores moderados más utilizados) antes de administrar nuevamente la dosis de Everolimus Ethypharm usada antes de iniciar el tratamiento concomitante.
Dronedarona	No se ha estudiado. Se espera una mayor exposición.	
Amprenavir, fosamprenavir	No se ha estudiado. Se espera una mayor exposición.	
Jugo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/Pgp	No se ha estudiado. Se espera una mayor exposición (el efecto varía ampliamente).	Deberá evitarse la combinación.
Inhibidores potentes y moderados de CYP3A4/Pgp		
Rifampicina	AUC ↓ 63% (intervalo 0-80%) C _{max} ↓ 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 Ethypharm 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 Ethypharm 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 período de lavado de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable
Dexametasona	No se ha estudiado. Se espera una menor exposición.	
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	No se ha estudiado. Se espera una menor exposición.	
Efavirenz, nevirapina	No se ha estudiado. Se espera una menor exposición.	
Efavirenz, nevirapina	No se ha estudiado. Se espera una menor exposición.	

Principio activo por interacción	Interacción - Cambio de la AUC/C _{max} de Everolimus y relación de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
Inhibidores potentes y moderados de CYP3A4/Pgp		
		para la desaparición de la inducción enzimática) antes de administrar nuevamente la dosis de Everolimus Ethypharm usada antes de iniciar el tratamiento concomitante.
Hierba de San Juan (<i>Hypericum Perforatum</i>)	No se ha estudiado. Se espera una disminución importante en la exposición.	No se deben utilizar los preparados que contienen Hierba de San Juan durante el tratamiento con everolimus.

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por everolimus

En base a los resultados *in vitro*, las concentraciones sistémicas obtenidas después de dosis orales de 10 mg hacen poco probable la inhibición de Pgp, CYP3A4 y CYP2D6. Sin embargo, no puede descartarse la inhibición de CYP3A4 y de Pgp en el intestino. Un estudio de interacción en individuos sanos demostró que la administración conjunta de una dosis oral de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A, con everolimus supuso un aumento del 25 % en la C_{max} de midazolam y un aumento del 30 % 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 (ver advertencias).

La administración concomitante de everolimus y octreotida depot aumentó la C_{min} de octreotida con una 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 C_{min} y la C_{2h} de exemestano en un 45 % y un 64 % respectivamente. Sin embargo, los correspondientes niveles de estradiol en el estado estacionario (4 semanas) no fueron diferentes entre los dos brazos de tratamiento. No se observó un aumento en las reacciones adversas relacionadas con exemestano en los pacientes con cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo que recibieron la combinación. El aumento en los niveles de exemestano es poco probable que tenga un impacto sobre la eficacia o la seguridad.

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

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

Vacunas

La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada durante el tratamiento con Everolimus Ethypharm y, por lo tanto, la vacuna puede ser menos efectiva. Deberá evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Everolimus Ethypharm (ver sección 4.4). Algunos ejemplos de vacunas vivas son: influenza intranasal, sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), fiebre amarilla, varicela y la vacuna antitiroidea TY21a.

Fertilidad, embarazo y 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 (ver seguridad preclínica). 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 (ver seguridad preclínica). 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 (ver seguridad preclínica).

Efectos sobre la capacidad para conducir y de opera máquinas

La influencia de Everolimus Ethypharm 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 Ethypharm.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad está basado en datos agrupados de 2.879 pacientes tratados con Everolimus Ethypharm en once ensayos clínicos, que consisten en cinco ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y seis ensayos abiertos fase I y fase II, relacionado con las indicaciones autorizadas.

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia $\geq 1/10$) a partir de los datos de seguridad resumidos fueron (en orden decreciente): estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náuseas, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edema periférico, hiperglucemia, astenia, prurito, disminución de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea.

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes (frecuencia $\geq 1/100$ a $<1/10$) fueron estomatitis, anemia, hiperglucemia, infecciones, fatiga, diarrea, neumonitis, astenia,

trombocitopenia, neutropenia, disnea, proteinuria, linfopenia, hemorragia, hipofosfatemia, erupción, hipertensión, neumonía, aumento de alanino aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y diabetes mellitus. Los grados siguen la clasificación CTCAE, versión 3.0 y 4.03.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en el análisis resumido que se consideró para la agrupación de datos de seguridad. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); ocasionales ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); poco frecuentes ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy poco frecuentes ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones parasitarias	
Muy frecuentes	Infecciones ^a *
Afecciones de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
Ocasionales	Pancitopenia
Poco frecuentes	Aplasia pura de glóbulos rojos
Afecciones del sistema inmunológico	
Ocasionales	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipemia, hipopotasemia, deshidratación, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Afecciones del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Disgeusia, cefalea
Ocasionales	Ageusia
Afecciones oculares	
Frecuentes	Edema palpebral
Ocasionales	Conjuntivitis

Afecciones cardíacas	
Ocasionales	Insuficiencia cardíaca
Afecciones vasculares	
Frecuentes	Hemorragia ^b , hipertensión
Ocasionales	Sofocos, trombosis venosa profunda
Afecciones de las vías respiratorias, de la caja torácico y del mediastino	
Muy frecuentes	Neumonitis ^c , epistaxis, tos
Frecuentes	Disnea
Ocasionales	Hemoptisis, embolismo pulmonar
Poco frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo
Afecciones del tracto gastrointestinal	
Muy frecuentes	Estomatitis ^d , diarrea, náusea
Frecuentes	Vómitos, sequedad en la boca, dolor abdominal, inflamación de las mucosas, dolor bucal, dispepsia, disfagia
Afecciones hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa
Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción, prurito
Frecuentes	Sequedad de la piel, alteración de las uñas, alopecia leve, acné, eritema, onicoclasia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, exfoliación de la piel, lesión cutánea
Poco frecuentes	Angioedema*
Afecciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia
Afecciones renales y de las vías urinarias	
Frecuentes	Proteinuria*, aumento de creatinina en sangre, insuficiencia renal*
Ocasionales	Mayor frecuencia de orinado durante el día, insuficiencia renal aguda*
Afecciones del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Menstruación irregular ^e
Ocasionales	Amenorrea ^{e*}

Afecciones generales y trastornos en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico
Frecuentes	Pirexia
Ocasionales	Dolor en el pecho no cardíaco, alteración en la cicatrización de heridas
Estudios	
Muy frecuentes	Pérdida de peso
<p>* Ver también subsección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”</p> <p>^a Incluye todas las reacciones dentro de la clasificación de sistemas órganos «infecciones e infestaciones» incluyendo (frecuentes) neumonía, infección del tracto urinario; (ocasionales) bronquitis, herpes zóster, sepsis, abscesos, y casos aislados de infecciones oportunistas [p.ej. aspergilosis, candidiasis, NPJ/NPC y hepatitis B (ver también sección 4.4)] y (poco frecuentes) miocarditis vírica.</p> <p>^b Incluye diferentes acontecimientos de sangrado de diversas localizaciones no enumerados individualmente.</p> <p>^c Incluye (muy frecuentes) neumonitis, (frecuentes) enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y (poco frecuentes) hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis.</p> <p>^d Incluye (muy frecuentes) estomatitis (frecuentes) estomatitis aftosa, úlceras en la boca y en la lengua y (ocasionales) glosodinia, glositis.</p> <p>^e Frecuencia basada en el número de mujeres de 10 a 55 años de edad en los datos resumidos.</p>	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos y en informes espontáneos posteriores a la comercialización, everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de hepatitis B, incluyendo casos con desenlace fatal. La reactivación de una infección es un efecto esperado durante periodos de inmunosupresión.

En ensayos clínicos y en informes espontáneos posteriores a la comercialización, everolimus se ha asociado con acontecimientos de insuficiencia renal (incluyendo casos con desenlace fatal) y proteinuria. Se recomienda controlar la función renal (ver advertencias).

En ensayos clínicos y en informes espontáneos posteriores a la comercialización, everolimus se ha asociado con casos de amenorrea (amenorrea secundaria y otras irregularidades menstruales).

En ensayos clínicos y en informes espontáneos posterior a la comercialización, everolimus se ha asociado con casos de NPJ/NPC, algunos con desenlace mortal (ver advertencias).

En ensayos clínicos y en informes espontáneos posterior a la comercialización, se ha informado de casos de angioedema con y sin uso concomitante de inhibidores de ECA (ver advertencias).

Pacientes de edad avanzada

En el resumen de datos de seguridad, el 37 % de los pacientes tratados con Everolimus Ethypharm tenían ≥ 65 años de edad. El número de pacientes con una reacción adversa que produjo la interrupción del tratamiento con el medicamento fue superior en pacientes a partir de los 65 años de edad (20 % frente al 13 %). Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento fueron neumonitis (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial), estomatitis, fatiga y disnea.

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 Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología”

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Condiciones de conservación

No conservar a una temperatura superior a 25°C.

Conservar en el envase original para proteger el contenido de la luz.

Presentaciones

10, 30 y 90 comprimidos.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE
BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE
SIN UNA NUEVA RECETA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede
llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 59302

Directora Técnica

Silvia A. Manuel - Farmacéutica

Elaborador

Ethypharm, Chemin de la Poudriere 76120 Le Grand Quevilly, Francia.

Ethypharm, Zone Industrielle de Saint-Arnoult 28 170 Chateaufort en Thymerais, Francia.

Creapharm Industry, 29 Rue Leon Faucher, Reims, 51100, Francia.

Creapharm Clinical Supplies, Avenue Robert Schuman, Reims, 51100, Francia.

Importador y distribuidor

EVEREX Argentina S.A.

García de Cossio 6160/62/64, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Rev. 09/2020