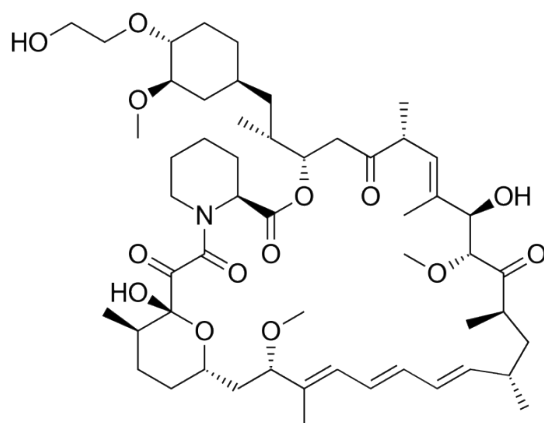


FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

- 1- **Nombre de fantasía del producto:**
ZEOXTRED
- 2- **Denominación común internacional:**
Everolimús
- 3- **Nombre químico**
(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,27-dihydroxy-3-{(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]propan-2-yl}-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahydro-3H-23,27-epoxyprido[2,1-c][1,4]oxazacyclohentriacontine-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-pentone
- 4- **Formula empírica**
 $C_{53}H_{83}NO_{14}$

5- **Formula estructural**

- 6- **Peso molecular:**
958.22440 g/mol
- 7- **COMPOSICIÓN**

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

ZEOXTRED en comprimidos de 10 mg

Cada Comprimido contiene:

Everolimus 10 mg

Excipientes c.s.: Hidroxibutiltolueno, Hipromelosa, Lactosa Monohidrato, Acetona, Lactosa Anhidra, Crospovidona, Estearato de Magnesio.

ZEOXTRED en comprimidos de 5 mg

Cada Comprimido contiene:

Everolimus 5 mg

Excipientes c.s.: Hidroxibutiltolueno, Hipromelosa, Lactosa Monohidrato, Acetona, Lactosa Anhidra, Crospovidona, Estearato de Magnesio.

8- DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Zeoxtrred en comprimidos está indicado para el tratamiento de:

- Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
- Pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado que no responden a la terapia con sunitinib o sorafenib.
- Pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE) avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático.
- Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET), en quienes requieren intervención terapéutica, pero no son candidatos a la resección quirúrgica curativa.
- Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, HER2-negativos en combinación con exemestano, después del fracaso del tratamiento con letrozol o anastrozol.
- Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC en inglés o CET en español) asociado a un angiomiolipoma (AML) renal que no requiera cirugía inmediata

Zeoxtrred en comprimidos y Zeoxtrred en comprimidos dispersables están indicados para el tratamiento de:

- Pacientes pediátricos y adultos con Complejo de Esclerosis Tuberosa (TSC) asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) que requiere intervención

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Terapéutica, pero no puede ser curado por resección quirúrgica.

Posología y método de administración

El tratamiento con everolimus debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias contra el cáncer.

Posología

Posología en pacientes con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado o CET asociado a angiomiolipoma renal:

La dosis recomendada de Zeoxtréd en comprimidos es de 10 mg una vez al día.

Posología en CET asociado a ASCG:

La posología se individualiza en función de la superficie corporal (SC, en m²) utilizando la fórmula de Dubois, en la que el peso (P) se expresa en kilogramos y la estatura (E), en centímetros:

$$\underline{SC = (P^{0,425} \times E^{0,725}) \times 0,007184}$$

Dosis inicial y concentraciones mínimas deseables en pacientes con CET asociado a ASCG

La dosis diaria inicial de Zeoxtréd recomendada para el tratamiento de pacientes con CET asociado a ASCG es de 4,5 mg/m², redondeada a la dosis farmacéutica más próxima de Zeoxtréd en comprimidos o Zeoxtréd en comprimidos dispersables. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Zeoxtréd en comprimidos para obtener la dosis deseada. Asimismo, se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

de Zeoxtréd en comprimidos dispersables para obtener la dosis deseada. Sin embargo, no se deben combinar las dos formas farmacéuticas para obtener la dosis deseada.

La dosis debe ajustarse de modo que las concentraciones mínimas estén situadas entre 3 y 15 ng/ml.

Seguimiento de la dosis

En los pacientes con CET y ASCG es necesario determinar las concentraciones de everólimus en sangre. Se deben determinar las concentraciones mínimas de everólimus en la sangre aproximadamente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación de la dosis.

Ajuste de la dosis

Para obtener una respuesta clínica óptima, la dosis debe ajustarse de forma individual para cada paciente incrementándola en pasos de 1 a 4 mg hasta alcanzar la concentración mínima deseable. Al planificar el ajuste de la dosis es necesario tener en cuenta la eficacia, la seguridad, la medicación simultánea y la concentración mínima que existe en ese momento. El ajuste personalizado de la dosis puede basarse en una simple fórmula proporcional:

Nueva dosis de everólimus = dosis actual \times (concentración deseada / concentración actual)

Por ejemplo, supongamos que la dosis actual de un paciente basada en su superficie corporal es de 4 mg, con una concentración en el estado de equilibrio de 4 ng/ml. Para lograr una concentración deseable que supere el umbral de $C_{\text{mín}}$ de 5 ng/ml (p. ej., 8 ng/ml), la nueva dosis de everólimus sería de 8 mg (esto es, la dosis diaria actual debería incrementarse en 4 mg). Posteriormente debe determinarse la concentración mínima entre 1 y 2 semanas después de modificar la dosis.

Seguimiento de la dosis a largo plazo

En los pacientes con CET asociado a ASCG, se evaluará el volumen del ASCG unos 3 meses después de iniciar el tratamiento con Zeoxtréd y se ajustará ulteriormente la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad.

En los pacientes con CET asociado a ASCG, una vez alcanzada una dosis estable deseada, se vigilarán las concentraciones mínimas cada 3 a 6 meses en los pacientes que presenten variaciones de la superficie corporal o cada 6 a 12 meses en aquellos cuya superficie corporal permanezca estable durante el tratamiento.

Modificaciones posológicas

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Reacciones adversas:

El tratamiento de las reacciones adversas (RA) severas o intolerables puede exigir la interrupción temporal (con o sin reducción de la dosis) o la suspensión definitiva del tratamiento con Zeoxtréd. Si se precisa reducirla, la dosis diaria propuesta es aproximadamente un 50% menor que la que se venía administrando. En el caso de reducciones de la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible en comprimidos, debe estudiarse la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones relativas a la reducción de la dosis y a la suspensión transitoria o definitiva de la administración de Zeoxtréd ante la aparición de RA. También se ofrecen en su caso recomendaciones de actuación generales. El médico ha de utilizar su criterio clínico para orientar el plan terapéutico de cada paciente, sobre la base de un análisis de los beneficios y los riesgos del paciente en particular.

Tabla 1 Ajuste posológico de Zeoxtréd y recomendaciones en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Zeoxtréd ^b y recomendaciones terapéuticas
Neumonitis infecciosa	no	
	Grado 1	No es preciso ajustar la dosis.
	Asintomática, solo se hacen evaluaciones clínicas o diagnósticas; no precisa intervención	Instaurar las medidas de vigilancia pertinentes.
	Grado 2	Contemplar la interrupción del tratamiento, descartar una infección y valorar el empleo de corticoesteroides hasta que los síntomas sean de grado ≤ 1 .
	Sintomática, precisa intervención farmacológica; <u>dificulta las AIVD^c</u>	Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si el paciente no se recupera en 4 semanas, suspender definitivamente el tratamiento.
	Grado 3	Suspender el tratamiento hasta que los síntomas sean de grado ≤ 1 . Descartar una

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Zeoxtréd ^b y recomendaciones terapéuticas
	Síntomas severos; limitación de las <u>ABVD^c</u> ; <u>precisa</u> oxigenoterapia	<p>infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides.</p> <p>Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja.</p> <p>Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento.</p>
	Grado 4 Insuficiencia respiratoria; con riesgo vital; precisa intervención urgente (p. ej., traqueotomía o intubación)	Suspender el tratamiento, descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides.
Estomatitis	Grado 1 Asintomática o síntomas leves; no precisa intervención	<p>No es preciso ajustar la dosis.</p> <p>Tratar con un colutorio que no contenga alcohol etílico o enjuagues con solución salina (0,9%) varias veces al día.</p>
	Grado 2 Dolor moderado; no dificulta la ingestión; se precisa dieta blanda	<p><u>Interrumpir transitoriamente la</u> administración de Zeoxtréd hasta que la reacción sea de grado ≤ 1.</p> <p>Reanudar el tratamiento con la misma dosis.</p> <p>Si vuelve a aparecer una estomatitis de grado 2, interrumpir la administración hasta que sea de grado ≤ 1. Reanudar el tratamiento en dosis más baja.</p>

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Zeoxtréd ^b y recomendaciones terapéuticas
		Tratar la estomatitis con analgésicos o <u>anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol)</u> , combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral) ^d .
	Grado 3 Dolor severo; dificultad la ingestión	<u>Interrumpir transitoriamente la administración de Zeoxtréd hasta que la reacción sea de grado ≤ 1.</u> Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
		Tratar la estomatitis con analgésicos o <u>anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol)</u> , combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral) ^d .
	Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales; se precisa intervención urgente	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Otras reacciones adversas no hemáticas (excluidas las reacciones adversas metabólicas)	Grado 1 no	Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Zeoxtréd ^b y recomendaciones terapéuticas
		<p>Si la toxicidad se vuelve intolerable, <u>interrumpir transitoriamente la</u> administración de Zeoxtréd hasta que la reacción sea de grado ≤ 1. Reanudar el tratamiento con la misma dosis.</p> <p>Si reaparece una reacción de grado 2, interrumpir el tratamiento hasta que vuelva a ser de grado ≤ 1. Reanudar el tratamiento en dosis más baja.</p>
	Grado 3	<p><u>Interrumpir transitoriamente la</u> administración de Zeoxtréd hasta que la reacción sea de grado ≤ 1.</p> <p>Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.</p> <p>Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja.</p> <p>Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento.</p>
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Reacciones adversas metabólicas	Grado 1	No es preciso ajustar la dosis.
(p. ej., hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 2	<p>No es preciso ajustar la dosis.</p> <p>Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.</p>
	Grado 3	<p><u>Interrumpir transitoriamente la</u> administración de Zeoxtréd.</p> <p>Reanudar el tratamiento en dosis más baja.</p>

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Zeoxtréd ^b y recomendaciones terapéuticas
	Grado 4	Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente. Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Trombocitopenia (disminución de la cifra de plaquetas)	Grado 1 (<u><LIN^c-75 000/mm³;</u> <u><LIN^c-75,0 × 10⁹/l</u>)	No es preciso ajustar la dosis.
	Grado 2 (<u><75 000-50 000/mm³;</u> <u><75,0-50,0 × 10⁹/l</u>)	<u>Interrumpir transitoriamente la</u> administración de Zeoxtréd hasta que la reacción sea de grado ≤1. Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 3 (<u><50 000-25 000/mm³;</u> <u><50,0-25,0 × 10⁹/l</u>) O	<u>Interrumpir transitoriamente la</u> administración de Zeoxtréd hasta que la reacción sea de grado ≤1. Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
	Grado 4 (<u><25 000/mm³;</u> <u><25,0 × 10⁹/l</u>)	
Neutropenia (disminución de la cifra de neutrófilos)	Grado 1 (<u><LIN^c-1500/mm³;</u> <u><LIN^c-1,5 × 10⁹/l</u>) O	No es preciso ajustar la dosis.
	Grado 2 (<u><1500-1000/mm³;</u> <u><1,5-1,0 × 10⁹/l</u>)	
	Grado 3	<u>Interrumpir transitoriamente la</u> administración de Zeoxtréd hasta que la reacción sea de grado ≤2.

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Zeoxtréd ^b y recomendaciones terapéuticas
	(<1000-500/mm ³ ; <1,0-0,5 × 10 ⁹ /l)	Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 4 (<500/ mm ³ ; <0,5 × 10 ⁹ /l)	<u>Interrumpir transitoriamente la administración de Zeoxtréd hasta que la reacción sea de grado ≤2.</u> Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
Neutropenia febril	Grado 3 <u>RAN^f <1000/mm³</u> con una sola medición de >38,3 °C (101 °F) o temperatura de ≥38 °C (100,4 °F) persistente durante más de 1 hora.	<u>Interrumpir transitoriamente la administración de Zeoxtréd hasta que la reacción sea de grado ≤2 y la fiebre haya desaparecido.</u> Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
	Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales; se precisa intervención urgente	Interrumpir definitivamente el tratamiento.

^a Descripción de la severidad: 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas severos; 4 = síntomas potencialmente mortales.

Los grados de severidad corresponden a los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE, versión 4.03) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de los Estados Unidos.

^b Si es preciso disminuir la dosis, se propone una reducción aproximada del 50% respecto a la dosis administrada hasta el momento.

^c AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ABVD: actividades básicas de la vida diaria

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Zeoxtréd ^b y recomendaciones terapéuticas
------------------	------------------------	---

^d Evítese el uso de productos que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo para tratar la estomatitis, ya que pueden agravar las úlceras bucales.

^e Límite inferior de la normalidad (LIN)

^f Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

Inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP

Se debe tener cautela a la hora de administrar Zeoxtréd con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP, debe reducirse la dosis diaria de Zeoxtréd en un 50% aproximadamente. Puede resultar necesario reducir aún más la dosis para contrarrestar las reacciones adversas. Cuando haya que reducir la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible, se debe estudiar la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomiolipoma renal: Si se deja de administrar el inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP, conviene plantearse un período de depuración de al menos 2 a 3 días (plazo medio para la mayoría de los inhibidores moderados más utilizados) antes de aumentar la dosis de Zeoxtréd. Transcurrido dicho plazo se debe volver a la dosis de Zeoxtréd anterior a la administración del inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP.

- CET asociado a ASCG: Se deben determinar las concentraciones mínimas de everólímus entre 1 y 2 semanas después de la adición de un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP. Si se deja de administrar el inhibidor, se debe volver a la dosis de Zeoxtréd que se estaba utilizando antes de comenzar a administrar el inhibidor y determinar la concentración mínima de everólímus unas 2 semanas después

Inductores potentes de la CYP3A4

Se debe evitar el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A4.

- Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomiolipoma renal: Si es preciso administrar simultáneamente un inductor potente de la CYP3A4, estudie

FICHA TÉCNICA**ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)**

la posibilidad de duplicar la dosis diaria de Zeoxtréd (recomendación que se basa en datos farmacocinéticos experimentales) aplicando incrementos de 5 mg o menos. Previsiblemente, esta dosis de Zeoxtréd hará que el AUC permanezca dentro del intervalo de valores que se observan cuando no se administran inductores. No obstante, no existen datos clínicos para este ajuste posológico en pacientes tratados con inductores potentes de la CYP3A4. Si se deja de administrar el inductor potente, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Zeoxtréd que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del inductor potente de la CYP3A4.

- CET asociado a ASCG:
- Los pacientes con ASCG que reciban simultáneamente inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, sendos antiepilépticos inductores de enzimas) al inicio del tratamiento pueden necesitar una dosis mayor de Zeoxtréd para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Debe duplicarse la dosis diaria de Zeoxtréd y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de duplicar la dosis y se ajustará de nuevo la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.
- En pacientes con ASCG que no reciban simultáneamente un inductor potente al comienzo del tratamiento con everólimus, la adición de un inductor potente puede hacer necesario un aumento de la dosis de Zeoxtréd. Debe duplicarse la dosis diaria de Zeoxtréd y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de duplicar la dosis y se ajustará de nuevo la dosis, si procede, en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.
- La adición de otro inductor potente de la CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de comenzar a administrar el inductor adicional y se ajustará la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.
- La suspensión de la administración de uno de los múltiples inductores potentes de la CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everólimus aproximadamente dos semanas después de suspender la administración de uno de los múltiples inductores potentes de la CYP3A4. Si se dejan de administrar todos los inductores potentes, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Zeoxtréd que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del primero de los inductores potentes de la CYP3A4. Se determinará la concentración mínima de everólímus aproximadamente dos semanas después.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

- No se recomienda el uso de Zeoxtréd en pacientes pediátricos con cáncer.
- No se recomienda el uso de Zeoxtréd en pacientes pediátricos con CET asociado a angiomiolipoma renal.
- No se ha estudiado el efecto de Zeoxtréd en niños menores de 1 año con CET asociado a ASCG.
- Las recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG coinciden con las de la población adulta correspondiente, salvo en el caso de pacientes con disfunción hepática.
- No se recomienda tratar con Zeoxtréd a pacientes menores de 18 años con disfunción hepática y con CET asociado a ASCG.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años) No

es necesario ajustar la dosis.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis.

Disfunción hepática

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a angiomiolipoma renal:

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 7,5 mg al día.
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 5 mg al día; si no se tolera bien, puede reducirse a 2,5 mg.

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

- Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 2,5 mg.

Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

CET asociado a ASCG:

Pacientes mayores de 18 años

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): el 50% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everólimus en la sangre aproximadamente de 1 a 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). En pacientes con ASCG, la dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas comprendidas entre 3 y 15 ng/ml (véase el subapartado «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everólimus»). Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Pacientes menores de 18 años

- No se recomienda tratar con Zeoxtrred a pacientes menores de 18 años con CET asociado a ASCG y disfunción hepática.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de everólimus en pacientes con CET asociado a un ASCG

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everólimus en los pacientes tratados por CET asociado a ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Siempre que sea posible, dicha determinación se llevará a cabo utilizando el mismo método y el mismo laboratorio durante todo el tratamiento.

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Se medirán las concentraciones mínimas de 1 a 2 semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inhibidores de la CYP3A4 o la gpP, y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh). Se medirán las concentraciones mínimas aproximadamente 2 semanas después de iniciar o modificar la coadministración de inductores de la CYP3A4 o la gpP. La dosis deberá ajustarse con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus comprendidas entre 3 y 15 ng/ml en el caso de pacientes con CET y ASCG, siempre que la correspondiente dosis resulte tolerable. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.

Modo de administración

Zeoxtréd se debe administrar por vía oral una vez al día, siempre a la misma hora, ya sea sistemáticamente con alimentos o sistemáticamente sin alimentos.

Método de administración

Everolimus debe administrarse por vía oral una vez al día a la misma hora todos los días, de manera constante con o sin alimentos. Los comprimidos de everolimus deben tragarse enteros con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse

Contraindicaciones

Everolimus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la rapamicina o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de la rapamicina, incluido el everolimus. Se ha notificado con frecuencia neumonitis no infecciosa (incluida la enfermedad pulmonar intersticial) en pacientes que toman everolimus. Algunos casos fueron graves y en raras ocasiones se observó un desenlace fatal. Se debe considerar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en los que se hayan descartado causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no medicamentosas mediante investigaciones apropiadas. Las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP/PCP) deben descartarse en el diagnóstico diferencial de la neumonitis no infecciosa (ver "Infecciones" a continuación). Se debe advertir a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore.

Los pacientes que desarrollan cambios radiológicos sugestivos de neumonitis no infecciosa y que tienen pocos o ningún síntoma pueden continuar la terapia con everolimus sin ajustes

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

de dosis. Si los síntomas son moderados (Grado 2) o severos (Grado 3) puede estar indicado el uso de corticosteroides hasta que los síntomas clínicos desaparezcan.

Para pacientes que requieren el uso de corticosteroides para el tratamiento de neumonitis no infecciosa, se puede considerar la profilaxis para PJP/PCP.

Infecciones

Everolimus tiene propiedades inmunosupresoras y puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, virales o protozoarias, incluidas infecciones con patógenos oportunistas. Se han descrito infecciones sistémicas y localizadas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas como aspergilosis, candidiasis o PJP/PCP e infecciones virales, incluida la reactivación del virus de la hepatitis B, en pacientes que toman everolimus. Algunas de estas infecciones han sido graves (por ejemplo, provocando sepsis, insuficiencia respiratoria o hepática) y, en ocasiones, mortales.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del aumento del riesgo de infección con everolimus. Las infecciones preexistentes deben tratarse adecuadamente y deben haberse resuelto por completo antes de iniciar el tratamiento con everolimus. Mientras toma everolimus, esté atento a los síntomas y signos de infección; si se realiza un diagnóstico de infección, instituir el tratamiento adecuado de inmediato y considerar la interrupción o discontinuación de everolimus.

Si se realiza un diagnóstico de infección fúngica sistémica invasiva, el tratamiento con everolimus debe suspenderse de manera inmediata y permanente y el paciente debe recibir tratamiento antifúngico apropiado.

Se han notificado casos de PJP/PCP, algunos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron everolimus. PJP/PCP puede estar asociado con el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Se debe considerar la profilaxis para PJP/PCP cuando se requiera el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores.

Reacciones hipersensibles

Se han observado con everolimus reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas que incluyen, entre otros, anafilaxia, disnea, rubefacción, dolor torácico o angioedema (p. ej., hinchazón de 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 reciben tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA (p. ej., ramipril) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (p. ej., inflamación de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Estomatitis

La estomatitis, que incluye ulceraciones en la boca y mucositis oral, es la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes tratados con everolimus. La estomatitis ocurre

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

principalmente dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. Un estudio de un solo brazo en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama tratadas con everolimus más exemestano

sugirió que una solución oral de corticosteroides sin alcohol, administrada como enjuague bucal durante las primeras 8 semanas de tratamiento, puede disminuir la incidencia y la gravedad de la estomatitis. Por lo tanto, el manejo de la estomatitis puede incluir el uso profiláctico y/o terapéutico de tratamientos tópicos, como una solución oral de corticosteroides sin alcohol como enjuague bucal. Sin embargo, deben evitarse los productos que contengan alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo y derivados del tomillo, ya que pueden exacerbar la afección. Se recomienda el seguimiento y tratamiento de la infección fúngica, especialmente en pacientes tratados con medicamentos a base de esteroides. Los agentes antimicóticos no deben usarse a menos que se haya diagnosticado una infección por hongos.

Eventos de falla renal

Se han observado casos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con everolimus. La función renal debe controlarse especialmente cuando los pacientes tienen factores de riesgo adicionales que pueden deteriorar aún más la función renal.

Exámenes de laboratorio y seguimiento

Función renal

Se han informado elevaciones de la creatinina sérica, generalmente leves, y proteinuria. Se recomienda el control de la función renal, incluida la medición del nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteína urinaria o creatinina sérica, antes del inicio del tratamiento con everolimus y periódicamente a partir de entonces.

glucosa en sangre

Se ha informado hiperglucemia. Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes del inicio del tratamiento con everolimus y periódicamente a partir de entonces. Se recomienda una monitorización más frecuente cuando se administra everolimus junto con otros medicamentos que pueden inducir hiperglucemia. Cuando sea posible, se debe lograr un control glucémico óptimo antes de iniciar un paciente con everolimus.

lípidos en sangre

Se ha notificado dislipidemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Se recomienda el control del colesterol y los triglicéridos en sangre antes del inicio del tratamiento con everolimus y periódicamente a partir de entonces, así como el tratamiento con el tratamiento médico adecuado.

Parámetros hematológicos

Se ha informado disminución de la hemoglobina, los linfocitos, los neutrófilos y las plaquetas. Se recomienda realizar un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con everolimus y periódicamente a partir de entonces.

FICHA TÉCNICA**ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)**Tumores carcinoides funcionales

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con tumores carcinoides funcionales, se comparó everolimus más octreotida de depósito con placebo más octreotida de depósito. El estudio no cumplió con el criterio principal de valoración de eficacia (supervivencia libre de progresión [PFS]) y el análisis intermedio de supervivencia general (SG) favoreció numéricamente al grupo de placebo más octreotida depot. Por lo tanto, no se ha establecido la seguridad y eficacia de everolimus en pacientes con tumores carcinoides funcionales.

Factores pronósticos en tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

En pacientes con tumores neuroendocrinos pulmonares o gastrointestinales no funcionales y factores basales de buen pronóstico, p. íleon como origen del tumor primario y valores de cromogranina A normales o sin compromiso óseo, se debe realizar una evaluación de riesgo-beneficio individual antes del inicio de la terapia con everolimus. Se informaron pruebas limitadas del beneficio de la SLP en el subgrupo de pacientes con íleon como origen del tumor primario.

Interacciones

Debe evitarse la administración concomitante con inhibidores e inductores de CYP3A4 y/o la glicoproteína P (PgP) de la bomba de salida de múltiples fármacos. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor o inductor moderado de CYP3A4 y/o PgP, se pueden considerar ajustes de dosis de everolimus en función del AUC previsto.

El tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 produce un aumento espectacular de las concentraciones plasmáticas de everolimus. Actualmente no hay datos suficientes para permitir recomendaciones de dosificación en esta situación. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de everolimus e inhibidores potentes.

Se debe tener precaución cuando se toma everolimus en combinación con sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral con un índice terapéutico estrecho debido a la posibilidad de interacciones farmacológicas. Si everolimus se toma con sustratos del CYP3A4 administrados por vía oral con un índice terapéutico estrecho (p. ej., pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina o derivados de alcaloides ergotamínicos), se debe controlar al paciente por si presenta efectos indeseables descritos en la información del producto del sustrato del CYP3A4 administrado por vía oral.

Insuficiencia hepática

La exposición a everolimus aumentó en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C)

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Solo se recomienda el uso de everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) si el beneficio potencial supera el riesgo.

Actualmente no hay datos clínicos de seguridad o eficacia disponibles para respaldar las recomendaciones de ajuste de dosis para el manejo de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática.

Vacunas

Se debe evitar el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con everolimus.

Lactosa

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

Complicaciones en la cicatrización de heridas

El deterioro de la cicatrización de heridas es un efecto de clase de los derivados de la rapamicina, incluido el everolimus. Por lo tanto, se debe tener precaución con el uso de everolimus en el período periquirúrgico.

Complicaciones de la radioterapia

Se han notificado reacciones graves y graves a la radiación (como esofagitis por radiación, neumonitis por radiación y lesiones cutáneas por radiación), incluidos casos mortales, cuando se tomó everolimus durante o poco después de la radioterapia. Por lo tanto, se debe tener precaución por la potenciación de la toxicidad de la radioterapia en pacientes que toman everolimus en estrecha relación temporal con la radioterapia.

Además, se ha notificado el síndrome de recuerdo de la radiación (RRS, por sus siglas en inglés) en pacientes que toman everolimus y que habían recibido radioterapia en el pasado. En caso de RRS, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con everolimus.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Everolimus es sustrato de CYP3A4, y también sustrato e inhibidor moderado de PgP.

Por lo tanto, la absorción y posterior eliminación de everolimus puede verse influida por productos que afectan a CYP3A4 y/o PgP. In vitro, everolimus es un inhibidor competitivo de CYP3A4 y un inhibidor mixto de CYP2D6.

Las interacciones conocidas y teóricas con inhibidores e inductores seleccionados de CYP3A4 y PgP son enumerados en la Tabla 2 a continuación.

Inhibidores de CYP3A4 y PgP que aumentan las concentraciones de everolimus

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Las sustancias que son inhibidores de CYP3A4 o PgP pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus al disminuir el metabolismo o la salida de everolimus de las células intestinales.

Inductores de CYP3A4 y PgP que disminuyen las concentraciones de everolimus

Las sustancias que son inductoras de CYP3A4 o PgP pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de everolimus aumentando el metabolismo o la salida de everolimus de las células intestinales.

Sustancia activa por interacción	Interacción – Cambio en Everolimus AUC/Cmax Relación geométrica observada media (rango)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Inhibidores potentes de CYP3A4/PgP		
Ketoconazol	AUC ↑15,3 veces (rango 11.2-22.5) Cmáx ↑4,1 veces (rango 2.6-7.0)	El tratamiento concomitante de everolimus e inhibidores potentes es no recomendado.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	No estudiado. Gran aumento en la concentración de everolimus es previsto.	
telitromicina, claritromicina		
nefazodona		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibidores moderados de CYP3A4/PgP		
Erotromicina	AUC ↑4,4 veces (rango 2.0-12.6) Cmáx ↑2,0 veces (rango 0.9-3.5)	Tenga cuidado cuando la coadministración de moderado No se pueden evitar los inhibidores de CYP3A4 o los inhibidores de PgP. Si los pacientes requieren la administración conjunta de un inhibidor moderado de CYP3A4 o PgP, se puede considerar la reducción de la dosis a 5 mg diarios o 2,5 mg diarios. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Debido a la
Imatinib	AUC ↑ 3,7 veces Cmáx ↑ 2,2 veces	
Verapamilo	AUC ↑3,5 veces (rango 2.2-6.3) Cmáx ↑2,3 veces (rango 1.3-3.8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7 veces (rango 1.5-4.7) Cmáx ↑1,8 veces (rango 1.3-2.6)	
Fluconazol		

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Diltiazem	No estudiado. Se espera una mayor exposición.	variabilidad entre sujetos, los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los individuos, por lo que se recomienda una estrecha vigilancia de los efectos secundarios. Si se suspende el inhibidor moderado, considere un periodo de lavado de al menos 2 a 3 días (tiempo de eliminación promedio para los inhibidores moderados más utilizados) antes de que la dosis de everolimus vuelva a la dosis utilizada antes del inicio de la coadministración.
Dronedarona	No estudiado. Se espera una mayor exposición.	
Amprenavir, fosamprenavir	No estudiado. Se espera una mayor exposición.	
Jugo de pomelo u otro alimento que afecte a CYP3A4/PgP	No estudiado. Se espera una mayor exposición (el efecto varía ampliamente)	
Inductores potentes y moderados de CYP3A4		
Rifampicina	ABC ↓63% (rango 0-80%) C _{máx} ↓58% (rango 10-70%)	Evite el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4. Si los pacientes requieren la administración conjunta de un inductor potente de CYP3A4, se debe considerar un aumento de la dosis de everolimus de 10 mg diarios a 20 mg diarios usando incrementos de 5 mg o menos aplicados los días 4 y 8 después del inicio del inductor. Se prevé que esta dosis de everolimus ajuste el AUC al rango observado sin inductores. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento con el inductor, considere un período de lavado de al
Dexametosona	No estudiado. Se espera una exposición reducida.	
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina	No estudiado. Se espera una exposición reducida.	
Efavirenz, neviraparina	No estudiado. Se espera una exposición reducida.	

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

		menos 3 a 5 días (tiempo razonable para una deinducción enzimática significativa), antes de que la dosis de everolimus vuelva a la dosis utilizada antes del inicio de la coadministración.
Hierba de san juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiado. Se espera una exposición reducida.	No se deben utilizar preparados que contengan hierba de San Juan durante el tratamiento con everolimus.

Agentes cuya concentración plasmática puede verse alterada por everolimus

Según los resultados in vitro, las concentraciones sistémicas obtenidas después de dosis orales diarias de 10 mg hacen que la inhibición de PgP, CYP3A4 y CYP2D6 sea poco probable. Sin embargo, no se puede excluir la inhibición de CYP3A4 y PgP en el intestino. Un estudio de interacción en sujetos sanos demostró que la coadministración de una dosis oral de midazolam, una sonda de sustrato sensible de CYP3A, con everolimus resultó en un aumento del 25 % en la Cmax de midazolam y un aumento del 30 % en el AUC(0-inf) de midazolam. Es probable que el efecto se deba a la inhibición del CYP3A4 intestinal por everolimus. Por lo tanto, everolimus puede afectar la biodisponibilidad de los sustratos de CYP3A4 coadministrados por vía oral. Sin embargo, no se espera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los sustratos de CYP3A4 administrados sistémicamente.

La coadministración de everolimus y octreotida depot aumentó la Cmin de octreotida con una relación media geométrica (everolimus/placebo) de 1,47. No se pudo establecer un efecto clínicamente significativo sobre la respuesta de eficacia a everolimus en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados.

La administración concomitante de everolimus y exemestano aumentó la Cmin y C2h de exemestano en un 45 % y un 64 %, respectivamente. Sin embargo, los niveles de estradiol correspondientes en el estado estacionario (4 semanas) no fueron diferentes entre los dos brazos de tratamiento. No se observó un aumento de las reacciones adversas relacionadas con exemestano en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo que recibieron la combinación. Es poco probable que el aumento de los niveles de exemestano tenga un impacto en la eficacia o la seguridad.

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

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA (p. ej., ramipril) pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

vacunas

La respuesta inmunitaria a la vacunación puede verse afectada y, por tanto, la vacunación puede ser menos eficaz durante el tratamiento con everolimus. Se debe evitar el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con everolimus. Ejemplos de vacunas vivas son: influenza intranasal, sarampión, paperas, rubéola, poliomielitis oral, BCG (Bacillus Calmette-Gu rin), vacunas contra la fiebre amarilla, la varicela y la fiebre tifoidea TY21a.

Tratamiento de radiación

Se ha notificado potenciación de la toxicidad del tratamiento con radiación en pacientes que reciben everolimus.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz (p. ej., método anticonceptivo hormonal que no contenga estrógenos, oral, inyectado o implantado, anticonceptivos a base de progesterona, histerectomía, ligadura de trompas, abstinencia total, métodos de barrera, dispositivo intrauterino [DIU], y/o esterilización femenina/masculina) mientras recibe everolimus, y hasta 8 semanas después de finalizar el tratamiento. A los pacientes varones no se les debe prohibir intentar engendrar hijos.

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de everolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad reproductiva que incluyen embriotoxicidad y fetotoxicidad. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Everolimus no está recomendado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Amamantamiento

Se desconoce si everolimus se excreta en la leche materna humana. Sin embargo, en ratas, everolimus y/o sus metabolitos pasan fácilmente a la leche. Por lo tanto, las mujeres que toman everolimus no deben amamantar durante el tratamiento y hasta 2 semanas después de la última dosis.

Fertilidad

Se desconoce el potencial de everolimus para causar infertilidad en pacientes masculinos y femeninos; sin embargo, se ha observado amenorrea (amenorrea secundaria y otras

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

irregularidades menstruales) y un desequilibrio asociado entre la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) en pacientes femeninas. Según los hallazgos no clínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con everolimus.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de everolimus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado al conducir o utilizar máquinas si experimentan fatiga durante el tratamiento con everolimus.

Efectos indeseablesResumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se basa en datos agrupados de 2.879 pacientes tratados con everolimus en once estudios clínicos, que consisten en cinco estudios de fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y seis estudios abiertos de fase I y fase II, relacionados con las indicaciones aprobadas. .

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 1/10$) de los datos de seguridad agrupados fueron (en orden decreciente): estomatitis, erupción cutánea, 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 (incidencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$) fueron estomatitis, anemia, hiperglucemia, infecciones, fatiga, diarrea, neumonitis, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, proteinuria, linfopenia, hemorragia, hipofosfatemia, erupción cutánea, hipertensión, neumonía, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) y diabetes mellitus. Los grados siguen CTCAE Versión 3.0 y 4.03.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en el análisis agrupado considerado para el agrupamiento de seguridad. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Infecciones e infestaciones	
Muy común	Infecciones ^a *
Desordenes del sistema linfáticos y sanguíneo	
Muy común	Anemia
Común	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, Linfopenia
Poco común	Pancitopenia
Raro	Aplasia pura de glóbulos rojos
Desordenes del sistema inmune	
Poco común	hipersensibilidad
Desordenes del sistema metabólico y nutricional	
Muy común	Disminución del apetito, hipoglicemia, hipercolesterolemia
Poco común	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipopotasemia, deshidratación, hipocalcemia
Desordenes psiquiátricos	
Común	Insomnio
Desordenes sistema nervioso	
Muy común	Disgeusia, dolor de cabeza
Poco común	Ageusia
Desordenes oculares	
Común	Edema de párpado
Poco común	Conjuntivitis
Desordenes cardiacos	
Poco común	Falla cardiaca congestiva
Desordenes vasculares	
Común	Hemorragia ^{ab} , hipertensión
Poco común	Rubor, trombosis venosa profunda
Desordenes del sistema respiratorio, mediastínicos y torácicos	
Muy común	Pneumonitis ^c , epistaxis, tos
Común	Disfonía
Poco común	Hemoptisis, embolismo pulmonar
Raro	Síndrome de distrés respiratorio agudo
Desordenes gastrointestinales	
Muy común	Estomatitis, diarrea, nausea
Común	Vomitos, boca seca, dolor abdominal, inflamación de mucosas, dolor oral, dispepsia, disfagia
Desordenes hepatobiliares	
Común	Aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Erupción, prurito
Común	Piel seca, alteraciones de las uñas, alopecia leve, acné, eritema, onicólisis, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, exfoliación cutánea, lesión cutánea
Raro	Angioedema *
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Común	Artralgia
Desordenes renales y urinarios	
Común	Proteinuria*, aumento de la creatinina en sangre, insuficiencia renal*
Poco común	Aumento de la micción diurna, insuficiencia renal aguda*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Común	Menstruación irregular _e
Poco común	Amenorrea _e *
Desordenes generales en el sitio de administración	
Muy común	Fatiga, astenia, edema periférico
Común	Pirexia
Poco común	Dolor torácico no cardíaco, alteración de la cicatrización de heridas
Investigaciones	
Muy común	Perdida de peso
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	
Desconocido _f	Síndrome de recuerdo de radiación, potenciación de la reacción a la radiación
<p>* Ver también la subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"</p> <p>a Incluye todas las reacciones dentro de la clase de órganos del sistema 'infecciones e infestaciones', incluidas neumonía (común), infección del tracto urinario; (poco común) bronquitis, herpes zoster, sepsis, absceso y casos aislados de infecciones oportunistas [p. aspergilosis, candidiasis, PJP/PCP y hepatitis B y (rara) miocarditis viral</p> <p>b Incluye diferentes eventos de sangrado de diferentes sitios que no se enumeran individualmente</p> <p>c Incluye (muy común) neumonitis, (común) enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y (rara) hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis</p> <p>d Incluye (muy frecuente) estomatitis, (frecuente) estomatitis aftosa, úlceras en boca y lengua y (poco frecuente) glosodinia, glositis</p> <p>e Frecuencia basada en el número de mujeres de 10 a 55 años de edad en los datos combinados</p> <p>f Reacción adversa identificada en el entorno posterior a la comercialización</p>	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En estudios clínicos e informes espontáneos posteriores a la comercialización, el everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de la hepatitis B, incluido el desenlace fatal.

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

La reactivación de la infección es un evento esperado durante los períodos de inmunosupresión.

En estudios clínicos e informes espontáneos posteriores a la comercialización, everolimus se ha asociado con eventos de insuficiencia renal (incluidos desenlaces mortales) y proteinuria. Se recomienda el control de la función renal. En estudios clínicos e informes espontáneos posteriores a la comercialización, everolimus se ha asociado con casos de amenorrea (amenorrea secundaria y otras irregularidades menstruales).

En estudios clínicos e informes espontáneos posteriores a la comercialización, everolimus se ha asociado con casos de PJP/PCP, algunos con desenlace fatal.

En ensayos clínicos e informes espontáneos posteriores a la comercialización, se ha notificado angioedema con y sin el uso concomitante de inhibidores de la ECA.

Adultos mayores

En el conjunto de seguridad, el 37 % de los pacientes tratados con everolimus tenían ≥ 65 años de edad. El número de pacientes con una reacción adversa que motivó la suspensión del medicamento fue mayor en pacientes ≥ 65 años (20 % frente a 13 %). Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción fueron neumonitis (incluida la enfermedad pulmonar intersticial), estomatitis, fatiga y disnea.

Sobredosis

La experiencia reportada con sobredosis en humanos es muy limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con tolerabilidad aguda aceptable. Se deben iniciar medidas generales de apoyo en todos los casos de sobredosis.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: Inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L01EG02.

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (objetivo de rapamicina en mamíferos). mTOR es una serina-treonina quinasa clave, cuya actividad se sabe que está regulada al alza en una serie de 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 señalización mTORC1 interfiere con la traducción y la síntesis de proteínas al reducir la actividad de la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión al factor de elongación eucariota 4E (4EBP-1) que regulan las proteínas involucradas en el ciclo celular, la angiogénesis y glucólisis. Se cree que S6K1 fosforila el dominio de

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

función de activación 1 del receptor de estrógeno, que es responsable de la activación del receptor independiente del ligando. Everolimus reduce los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos tumorales. Everolimus es un potente inhibidor del crecimiento y la proliferación de células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y células de músculo liso asociadas a vasos sanguíneos y se ha demostrado que reduce la glucólisis en tumores sólidos in vitro e in vivo.

Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción

En pacientes con tumores sólidos avanzados, las concentraciones máximas de everolimus (C_{max}) se alcanzan en un tiempo medio de 1 hora después de la administración diaria de 5 y 10 mg de everolimus en ayunas o con un refrigerio ligero sin grasa. La C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Everolimus es un sustrato e inhibidor moderado de Pgp.

Efecto de la comida

En sujetos sanos, las comidas ricas en grasas redujeron la exposición sistémica a 10 mg de everolimus (medida por el AUC) en un 22 % y la concentración plasmática máxima C_{max} en un 54 %. Las comidas ligeras en grasas redujeron el AUC en un 32 % y la C_{max} en un 42 %. Sin embargo, los alimentos no tuvieron un efecto aparente en el perfil de concentración-tiempo de la fase posterior a la absorción.

Distribución

La relación sangre-plasma de everolimus, que depende de la concentración en el rango de 5 a 5000 ng/ml, es del 17 % al 73 %. Aproximadamente el 20 % de la concentración de everolimus en sangre entera se limita al plasma en pacientes con cáncer que reciben 10 mg/día de everolimus. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 74% tanto en sujetos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes con tumores sólidos avanzados, el V_d fue de 191 l para el compartimento central aparente y de 517 l para el compartimento periférico aparente.

Biotransformación

Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y Pgp. Tras la administración oral, el everolimus es el principal componente circulante en la sangre humana. Se han detectado seis metabolitos principales de everolimus en la sangre humana, incluidos tres metabolitos monohidroxilados, dos productos hidrolíticos de anillo abierto y un conjugado de fosfatidilcolina de everolimus. Estos metabolitos también se identificaron en especies animales utilizadas en estudios de toxicidad y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que el mismo

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

everolimus. Por lo tanto, se considera que everolimus contribuye con la mayor parte de la actividad farmacológica general.

Eliminación

El aclaramiento oral medio (CL/F) de everolimus después de una dosis diaria de 10 mg en pacientes con tumores sólidos avanzados fue de 24,5 l/h. La vida media de eliminación media de everolimus es de aproximadamente 30 horas.

No se han realizado estudios de excreción específicos en pacientes con cáncer; sin embargo, hay datos disponibles de los estudios en pacientes trasplantados. Tras la administración de una dosis única de everolimus radiomarcado junto con ciclosporina, el 80 % de la radiactividad se recuperó de las heces, mientras que el 5 % se excretó en la orina. La sustancia original no se detectó en la orina ni en las heces.

Poblaciones especiales

Deterioro hepático

La seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de everolimus se evaluaron en dos estudios de dosis oral única de comprimidos de Zeoxred en 8 y 34 sujetos con insuficiencia hepática en relación con sujetos con función hepática normal.

En el primer estudio, el AUC promedio de everolimus en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) fue el doble que el encontrado en 8 sujetos con función hepática normal.

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

Las simulaciones de la farmacocinética de dosis múltiples respaldan las recomendaciones de dosificación en sujetos con insuficiencia hepática en función de su estado de Child-Pugh.

Según los resultados de los dos estudios, se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético poblacional de 170 pacientes con tumores sólidos avanzados, no se detectó una influencia significativa del aclaramiento de creatinina (25-178 ml/min) sobre el CL/F de everolimus. La insuficiencia renal posterior al trasplante (aclaramiento de creatinina entre 11 y 107 ml/min) no afectó a la farmacocinética de everolimus en pacientes trasplantados.

Adultos mayores

FICHA TÉCNICA

ZEOXTRED COMPRIMIDOS 10 mg (EVEROLIMUS)

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

Etnicidad

El aclaramiento oral (CL/F) es similar en pacientes de cáncer japoneses y caucásicos con funciones hepáticas similares. Según el análisis de la farmacocinética poblacional, CL/F es en promedio un 20 % más alto en pacientes trasplantados de raza negra.

9- INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Almacenamiento

Conservar por debajo de 30°C. Proteger de la luz.

Precaución

Mantener fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del paquete

Blíster de PEAD-PVC-ALU/ALU impreso



Q.F. Alex Patrio Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola

Responsable Técnico

Dr Reddy's Laboratories Chile SpA