

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Everolimus Tillomed 2,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de everolimus.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 74,3 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos biconvexos ovalados, de color blanco a blanquecino (aproximadamente 10 x 5 mm), grabados con E9VS en una cara y 2.5 en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo

Everolimus Tillomed está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo y HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres posmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática después de recurrencia o progresión tras un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

Tumores neuroendocrinos de origen pancreático

Everolimus Tillomed está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen pancreático no reseables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

Tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal

Everolimus Tillomed está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal no funcionantes, no reseables o metastásicos, bien diferenciados (Grado 1 o Grado 2), en pacientes adultos con enfermedad en progresión (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Carcinoma de células renales

Everolimus Tillomed está indicado para el 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).

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Para las diferentes pautas posológicas Everolimus Tillomed está disponible 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 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 según la pauta habitual.

Ajuste de dosis debida a reacciones adversas

El tratamiento de las reacciones adversas sospechadas graves y/o no tolerables puede precisar una reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento con everolimus. 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 reducirse por debajo de 5 mg diarios.

La Tabla 1 resume las recomendaciones para el ajuste de la dosis para reacciones adversas específicas (ver también sección 4.4).

Tabla 1 Recomendaciones para el ajuste de la dosis

Reacción adversa	Gravedad ¹	Ajuste de dosis de everolimus
Neumonitis no infecciosa	Grado 2	Considerar la interrupción del tratamiento hasta que mejoren los síntomas a Grado ≤ 1 . Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. Interrumpir el tratamiento si no se consigue una recuperación en 4 semanas.
	Grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que los síntomas pasen a Grado ≤ 1 . Considerar el reinicio del tratamiento a la dosis de 5 mg al día. Si la toxicidad recurre 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 . Reiniciar el tratamiento a la misma dosis. Si la estomatitis recurre a Grado 2, interrumpir la dosis hasta la recuperación a Grado ≤ 1 . Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤ 1 . Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	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 . Reiniciar el tratamiento a la misma dosis. Si la toxicidad recurre a Grado 2, interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a Grado ≤ 1 . Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤ 1 . Considerar reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día. Si la toxicidad recurre a 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. Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	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 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Grado 3 y 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
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 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Grado 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
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. Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento.
¹ El grado se basa en los criterios de nomenclatura común para acontecimientos adversos (CTCAE) v3.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).		

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

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 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 secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Everolimus debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con comida o bien sin comida (ver sección 5.2). Los comprimidos de everolimus deben tragarse enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de rapamicina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido everolimus. En pacientes tratados con everolimus se ha notificado neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial) de forma frecuente (ver sección 4.8). Algunos casos fueron graves y, en raras ocasiones, con 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 las pruebas adecuadas. 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 sin ajustar la dosis. Si los síntomas son moderados (Grado 2) o graves (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 (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 (ver sección 4.8). En pacientes tratados con everolimus se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas, tales como aspergilosis, candidiasis o NPJ/NPC e infecciones víricas 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. Las infecciones previas deberán tratarse adecuadamente y haberse curado completamente antes de iniciar el tratamiento con everolimus. Durante el tratamiento con everolimus, 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.

Si se diagnostica una infección fúngica sistémica invasiva, el tratamiento con everolimus deberá interrumpirse de inmediato y permanentemente y el paciente deberá recibir el tratamiento antifúngico adecuado.

Se han notificado casos de 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 (ver sección 4.3), 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) (ver sección 4.5).

Estomatitis

En pacientes tratados con everolimus la estomatitis, incluyendo úlceras en la boca y mucositis bucal es la reacción adversa notificada de forma más frecuente (ver sección 4.8). La estomatitis aparece principalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Un estudio de un único brazo en pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas tratadas con everolimus 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 sección 5.1). 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 exacerbar la condición. 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 sección 4.5).

Insuficiencia renal

En pacientes tratados con everolimus se han observado casos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace fatal (ver sección 4.8). La función renal se debe controlar especialmente en los pacientes que tienen factores de riesgo adicionales que pueden alterar más la función renal.

Pruebas de laboratorio y controles

Función renal

Se han notificado casos de elevaciones de creatinina sérica, normalmente leves, y proteinuria (ver sección 4.8). Se recomienda controlar la función renal, incluyendo la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteínas en orina o de creatinina sérica antes de empezar el tratamiento con everolimus y periódicamente después.

Glucosa en sangre

Se ha notificado hiperglucemia (ver sección 4.8). Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes de empezar el tratamiento con everolimus y periódicamente después. Se recomienda un control más frecuente cuando everolimus 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 empezar el tratamiento con everolimus.

Lípidos en sangre

Se ha notificado dislipemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Se recomienda el control del colesterol y los triglicéridos en la sangre antes de empezar el tratamiento con everolimus y periódicamente después, así como el manejo con el tratamiento médico adecuado.

Parámetros hematológicos

Se ha notificado disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas (ver sección 4.8). Se recomienda el control del hemograma completo antes de empezar el tratamiento con everolimus y periódicamente después.

Tumores carcinoides funcionantes

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

Factores pronósticos en tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

En pacientes con tumores neuroendocrinos gastrointestinales o pulmonares no funcionantes y con factores pronóstico basales buenos, p.ej. tumor primario con origen en el ileón y valores de cromogranina A normales o sin afectación ósea, se debe realizar una valoración individual del beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con everolimus. Se ha notificado evidencia limitada de SLP en el subgrupo de pacientes con tumor primario con origen en el ileón (ver sección 5.1).

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, en base a la AUC prevista (ver sección 4.5).

El tratamiento concomitante con inhibidores **potentes** de CYP3A4 supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de everolimus (ver sección 4.5). 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 y de inhibidores **potentes**.

Se debe tener precaución cuando se administre everolimus en combinación con sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico, debido a la posibilidad de interacciones entre los fármacos. Si se administra everolimus 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 sección 4.5).

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 sección 5.2).

Sólo se recomienda el uso de everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) si el beneficio potencial supera el riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2).

No se dispone en la actualidad de datos clínicos de eficacia y 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 deberá evitarse el uso de vacunas vivas (ver sección 4.5).

Complicaciones en la cicatrización de heridas

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

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 (SRR) en pacientes que tomaban everolimus y que habían recibido radioterapia en el pasado. En caso de SRR, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con everolimus.

Advertencias relacionadas con excipientes

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

4.5. 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 que se adjunta a continuación se detallan 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

Las sustancias que son inhibidores de CYP3A4 o de PgP pueden aumentar las concentraciones de everolimus en la 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

Las sustancias que son inductores de CYP3A4 o de PgP pueden disminuir las concentraciones de everolimus en la 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 en la AUC/C _{max} de Everolimus Proporción 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 y de inhibidores potentes.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	No estudiados. 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
Imatinib	AUC ↑ 3,7- veces	

	C_{max} ↑ 2,2- veces	pacientes necesitan 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 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 recomienda un estrecho control de las reacciones adversas. Si se interrumpe el tratamiento con un inhibidor moderado, se debe considerar un periodo de lavado de al menos 2 a 3 días (tiempo medio de eliminación para los inhibidores moderados más utilizados) antes de que la dosis de everolimus vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración concomitante.
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)	
Fluconazol	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Diltiazem		
Dronedarona	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Amprenavir, fosamprenavir	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Zumo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/PgP	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente).	Deberá evitarse la combinación.
Inductores potentes y moderados de CYP3A4		
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 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 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 periodo de lavado de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desaparición de la inducción enzimática), antes de que la dosis de everolimus vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración
Dexametasona	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Efavirenz, nevirapina	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	

		conjunta.
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiados. 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.

Agentes a los que everolimus puede alterar su concentración plasmática

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

Vacunas

La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada durante el tratamiento con everolimus y por lo tanto, la vacuna puede ser menos efectiva. Deberá evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con everolimus (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 antitifoidea TY21a.

Tratamiento de radiación

Se ha notificado potenciación de la toxicidad del tratamiento con radiación en pacientes que reciben everolimus (ver las secciones 4.4 y 4.8).

4.6. 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 sección 5.3). 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 sección 5.3). 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 sección 5.3).

4.7. 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. Debe advertirse a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas si experimentan fatiga durante el tratamiento con everolimus.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 1/10$) a partir de los datos de seguridad agrupados fueron (en orden decreciente): estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náusea, 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, hipertensión, neumonía, aumento de alanina 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 agrupado 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 $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infecciones ^a *
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
Poco frecuentes	Pancitopenia
Raras	Aplasia pura de glóbulos rojos
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipemia, hipopotasemia, deshidratación, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Disgeusia, cefalea
Poco frecuentes	Ageusia
Trastornos oculares	
Frecuentes	Edema palpebral
Poco frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardiaca congestiva
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hemorragia ^b , hipertensión, linfoedema
Poco frecuentes	Sofocos, trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Neumonitis ^c , epistaxis, tos
Frecuentes	Disnea
Poco frecuentes	Hemoptisis, embolismo pulmonar
Raras	Síndrome de distress respiratorio agudo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^d , diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, sequedad en la boca, dolor abdominal, inflamación de las mucosas, dolor bucal, dispepsia, disfagia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa
Trastornos 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
Raras	Angioedema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria*, aumento de creatinina en sangre, insuficiencia renal*
Poco frecuentes	Aumento de la orina durante el día, insuficiencia renal aguda*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Menstruación irregular ^e
Poco frecuentes	Amenorrea ^{e*}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico
Frecuentes	Pirexia

Poco frecuentes	Dolor en el pecho no cardiaco, alteración en la cicatrización de heridas
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Disminución del peso
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	
Frecuencia no conocida ^f	Síndrome de recuerdo de la radiación, potenciación de la reacción a la radiación
* a b c d e f	<p>Ver también subsección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”</p> <p>Incluye todas las reacciones dentro de la clasificación de sistemas órganos “infecciones e infestaciones” incluyendo (frecuentes) neumonía, infección del tracto urinario; (poco frecuentes) 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 (raras) miocarditis vírica</p> <p>Incluye diferentes acontecimientos de sangrado de diversas localizaciones no enumerados individualmente</p> <p>Incluye (muy frecuentes) neumonitis, (frecuentes) enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y (raras) hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis</p> <p>Incluye (muy frecuentes) estomatitis, (frecuentes) estomatitis aftosa, úlceras en la boca y en la lengua y (poco frecuentes) glosodinia, glositis</p> <p>Frecuencia basada en el número de mujeres de 10 a 55 años de edad en los datos agrupados</p> <p>Reacción adversa identificada en el entorno posterior a la comercialización</p> <p>La reacción adversa se determinó en base a los informes posteriores a la comercialización. La frecuencia se determinó en base al grupo de seguridad de estudios oncológicos.</p>

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos y notificaciones espontáneas postautorización, everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de hepatitis B, incluyendo casos con desenlace fatal. La reactivación de infección es un efecto esperado durante periodos de inmunosupresión.

En ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas postautorización, se ha asociado everolimus con acontecimientos de insuficiencia renal (incluyendo casos con desenlace fatal) y proteinuria. Se recomienda controlar la función renal (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas poscomercialización, everolimus se ha asociado con casos de amenorrea (amenorrea secundaria y otras irregularidades menstruales).

En los estudios clínicos y en notificaciones espontáneas post autorización, everolimus se ha asociado con casos de NPJ/NPC, algunos con desenlace mortal (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas post autorización se ha notificado casos de angioedema con y sin uso concomitante de inhibidores de ECA (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínaquinasa, código ATC: L01EG02

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad se sabe que está desregulada 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 del tumor, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glicólisis en tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo

El estudio BOLERO-2 (estudio CRAD001Y2301), un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de fase III de everolimus + exemestano versus placebo + exemestano, se llevó a cabo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno positivo, HER2/neu negativo con recurrencia o progresión tras un tratamiento previo con letrozol o anastrozol. La aleatorización se estratificó según la sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa y según la presencia de metástasis viscerales. La sensibilidad a la terapia hormonal previa se definió como (1) beneficio clínico documentado (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable ≥ 24 semanas) tras al menos un tratamiento hormonal previa en la enfermedad o avanzada o (2) en menos 24 meses de terapia hormonal adyuvante antes de la recurrencia.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por RECIST (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos), según la evaluación del investigador (radiología local). Los análisis de PFS de apoyo se basaron en una revisión radiológica central independiente.

Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva, la tasa de beneficio clínico, la seguridad, el cambio en la calidad de vida (CdV) y el tiempo hasta el deterioro del estado funcional del ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group).

Un total de 724 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 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 la SG, la mediana de duración del tratamiento con everolimus fue de 24,0 semanas (rango 1,0-199,1 semanas). La mediana de duración del tratamiento con exemestano fue mayor en el grupo de everolimus + exemestano: 29,5 semanas (1,0-199,1) en comparación con 14,1 semanas (1,0-156,0) en el grupo de placebo + exemestano.

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

Table 4 BOLERO-2 - Resultados de eficacia

Análisis	Everolimus ^a n=485	Placebo ^a n=239	Hazard ratio	Valor p
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95 %)				
Revisión radiológica del investigador	<u>7.8</u> (6.9 to 8.5)	<u>3.2</u> (2.8 to 4.1)	<u>0.45</u> (0.38 to 0.54)	<u><0.0001</u>
Revisión radiológica independiente	<u>11.0</u> (9.7 to 15.0)	<u>4.1</u> (2.9 to 5.6)	<u>0.38</u> (0.31 to 0.48)	<u><0.0001</u>
Mediana de supervivencia global (meses) (IC 95%)				
Supervivencia global mediana	<u>31.0</u> (28.0 - 34.6)	<u>26.6</u> (22.6 - 33.1)	<u>0.89</u> (0.73 - 1.10)	<u>0.1426</u>
Mejor respuesta global (%) (IC 95%)				
Tasa de respuesta objetiva ^b	<u>12.6%</u> (9.8 to 15.9)	<u>1.7%</u> (0.5 to 4.2)	<u>n/a^d</u>	<u><0.0001^e</u>
Tasa de beneficio clínico ^c	<u>51.3%</u> (46.8 to 55.9)	<u>26.4%</u> (20.9 to 32.4)	<u>n/a^d</u>	<u><0.0001^e</u>

^a Más exemestano

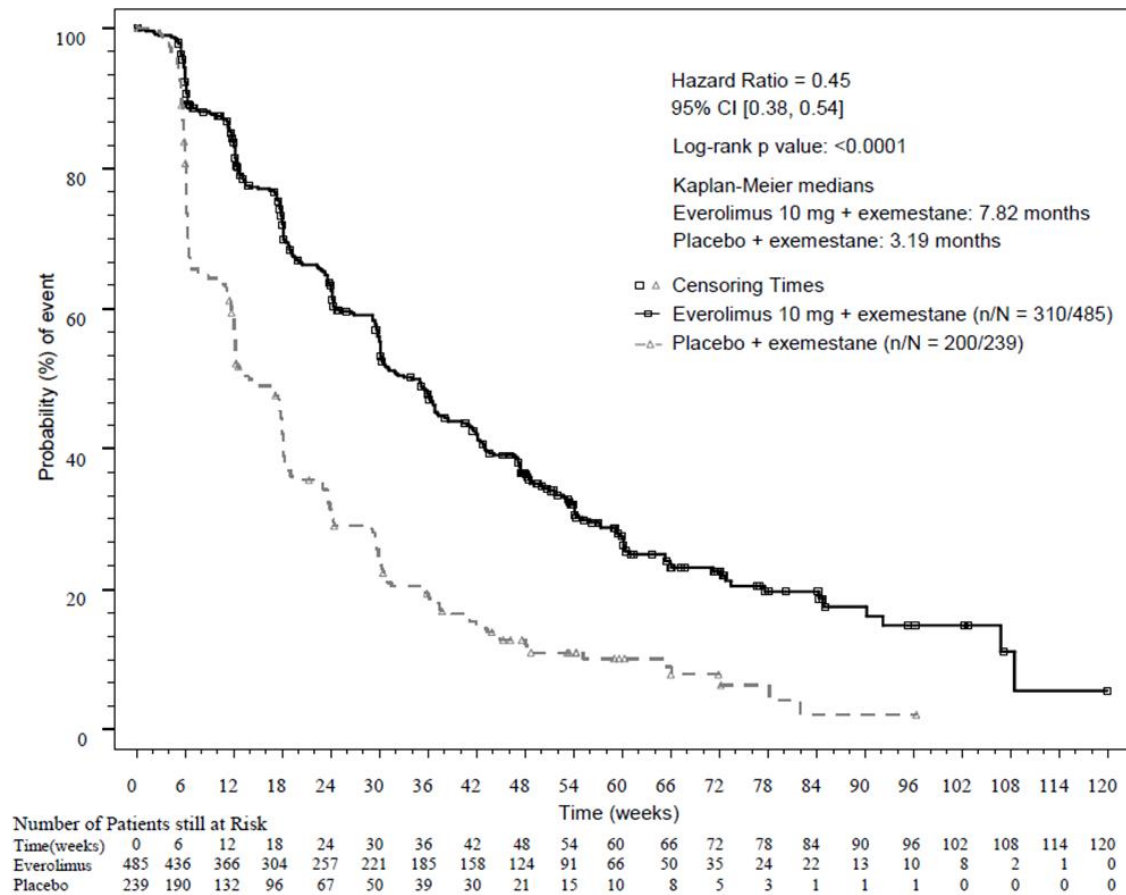
^b Tasa de respuesta objetiva = proporción de pacientes con respuesta completa o parcial

^c Tasa de beneficio clínico = proporción de pacientes con respuesta completa o parcial o enfermedad estable >24 semanas

^d No aplicable

^e El valor de p se obtiene de la prueba exacta de Cochran-Mantel-Haenszel utilizando una versión estratificada de la prueba de permutación de Cochran-Armitage.

Figure 1 BOLERO-2 Kaplan-Meier progression-free survival curves (investigator radiological review)



El efecto estimado del tratamiento sobre la SLP se vio apoyado por un análisis planificado de SLP por subgrupos según la evaluación del investigador. Para todos los subgrupos analizados (edad, sensibilidad a la terapia hormonal previa, número de órganos afectados, estado de las lesiones solo óseas al inicio del estudio y presencia de metástasis visceral, y entre los subgrupos demográficos y pronósticos más importantes), se observó un efecto positivo del tratamiento con everolimus + exemestano, con un hazard ratio (HR) estimado frente a placebo + exemestano de entre 0,25 y 0,60.

No se observaron diferencias entre los brazos respecto al tiempo hasta un deterioro $\geq 5\%$ en las puntuaciones de los dominios global y funcional de 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 y frente a capecitabina en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, HER2/neu negativo, localmente avanzado, recurrente o metastásico después de la recurrencia o progresión con letrozol o anastrozol previos.

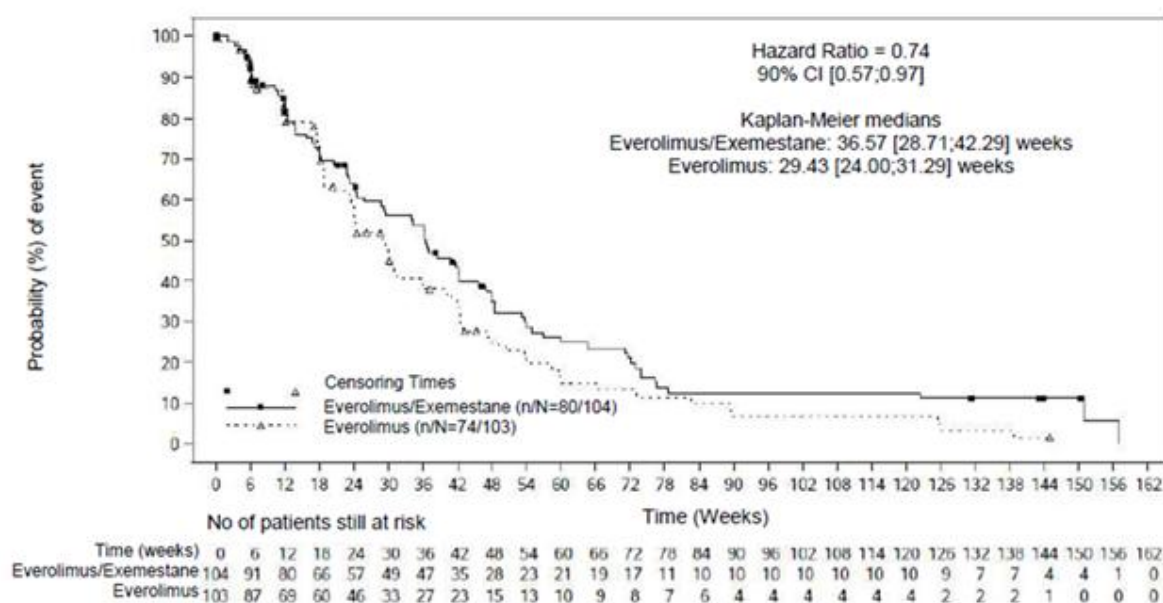
La variable principal del estudio fue estimar el HR de SLP para everolimus + exemestano frente a everolimus solo. La variable secundaria principal fue estimar el HR de SLP para everolimus + exemestano frente a capecitabina.

Otros objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la SG, la tasa de respuesta objetiva, la tasa de beneficio clínico, la seguridad, el tiempo hasta el deterioro del rendimiento del ECOG, el tiempo hasta el deterioro de la CdV y la satisfacción con el tratamiento (TSQM). No se planificaron comparaciones estadísticas formales.

Un total de 309 pacientes fueron aleatorizados 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 seguidas de una semana de descanso, ciclo de 3 semanas) (n=102). En el momento del corte de los datos, la mediana de la duración del tratamiento fue de 27,5 semanas (rango 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 del 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 BOLERO 6 - Curvas de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier (revisión radiológica del investigador)



Para el criterio de valoración secundario clave de SLP, el HR estimado fue de 1,26 (IC del 90 %: 0,96, 1,66) a favor de capecitabina sobre el grupo de combinación de everolimus + exemestano en base a un total de 148 eventos de SLP observados.

Los resultados del criterio de valoración secundario OS no fueron consistentes con el criterio principal de valoración SLP, observándose una tendencia a favor del brazo de everolimus solo. El HR estimado fue de 1,27 (IC del 90 %: 0,95, 1,70) para la comparación de la SG en el brazo de everolimus solo en relación con el brazo de everolimus + exemestano. El HR estimado para la comparación de la SG en el brazo de combinación de everolimus + exemestano en relación con el brazo de capecitabina fue de 1,33 (IC del 90 %: 0,99, 1,79).

Tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático (pNET)

El estudio RADIANT-3 (estudio CRAD001C2324), un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de everolimus más la mejor terapia de soporte (MTS) frente a placebo más MTS en pacientes con pNET avanzado, demostró un beneficio clínico estadísticamente significativo de everolimus 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 3).

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 Tumours). Tras la progresión radiológica documentada, se abrió el código de aleatorización de los pacientes por parte del investigador. Se permitió a los pacientes que estaban aleatorizados en el grupo placebo recibir everolimus en tratamiento abierto.

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

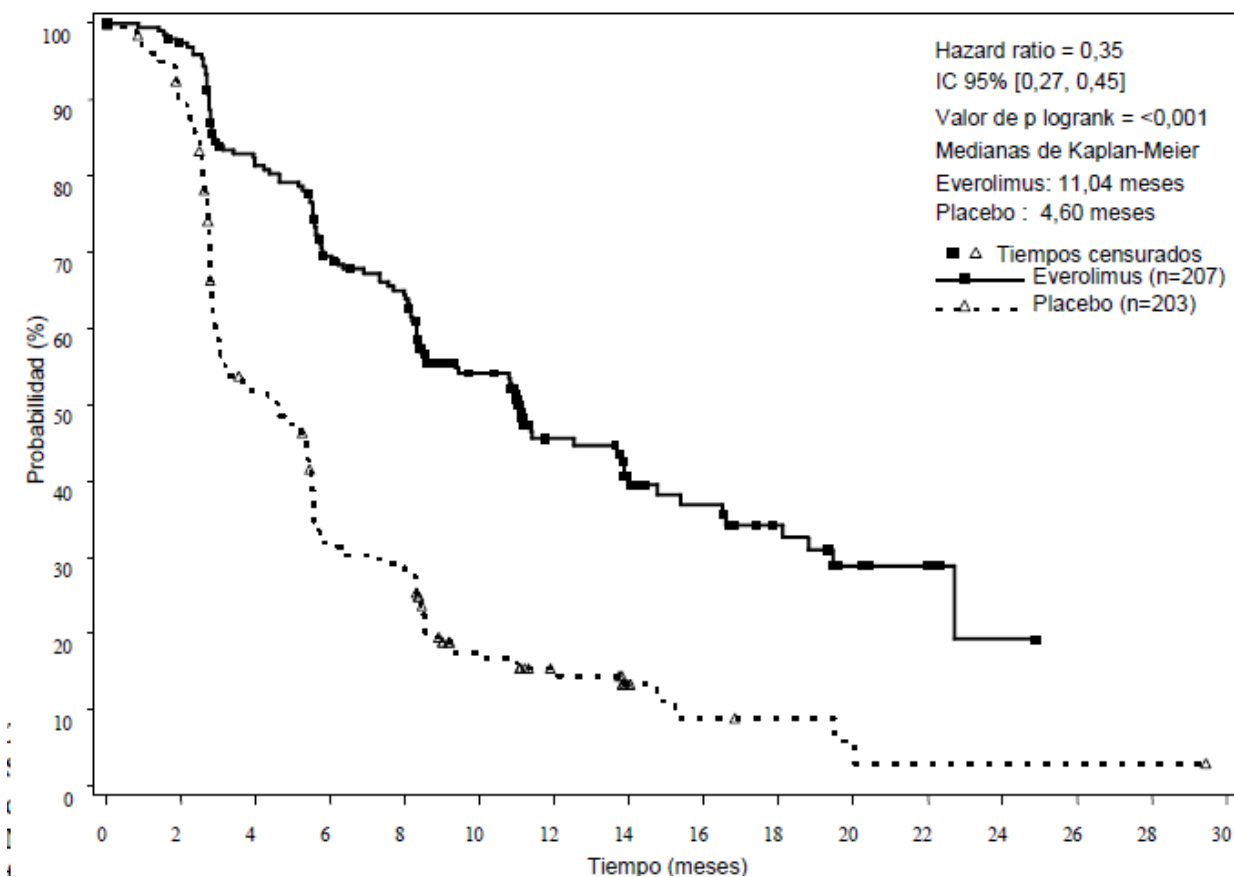
En total, 410 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir everolimus 10 mg/día (n=207) o placebo (n=203). Las características demográficas estaban bien equilibradas (mediana de edad 58 años, 55% hombres, 78,5% caucásicos). El cincuenta y ocho por ciento de los pacientes en ambos brazos recibieron 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. 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

Población	Everolimus n=207	Placebo n=203	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95%)				
Revisión radiológica del investigador	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 – Curvas de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier (revisión radiológica del investigador)



Nº de pacientes aún en riesgo

Everolimus	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal

Se llevó a cabo el estudio RADIANT-4 (estudio CRAD001T2302), un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de everolimus más el mejor tratamiento de soporte (MTS) frente a placebo más MTS en pacientes con tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal no funcionantes, bien diferenciados (Grado 1 o Grado 2), avanzados, sin antecedentes ni síntomas activos relacionados con el síndrome carcinoide.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada según revisión radiológica central independiente de acuerdo con criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). El análisis de apoyo de la SLP se basó en la revisión local del investigador. Las variables secundarias incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global, la tasa de control de la enfermedad, seguridad, cambio en la calidad de vida (FACT-G) y tiempo hasta el deterioro en el estado general según la Organización Mundial de la Salud (OMS PS).

Un total de 302 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir tratamiento con everolimus (10 mg diarios) (n=205) o placebo (n=97). Las características demográficas y de la enfermedad estaban en general equilibradas (mediana de edad 63 años [intervalo 22 a 86], 76% caucásicos, antecedentes de uso previo de análogos de somatostatina [ASS]). La mediana de duración del tratamiento ciego fue de 40,4 semanas para los pacientes que recibieron everolimus y de 19,6 semanas para los que recibieron placebo. Después del análisis primario de SLP, 6 pacientes del grupo de placebo cruzaron a tratamiento abierto con everolimus.

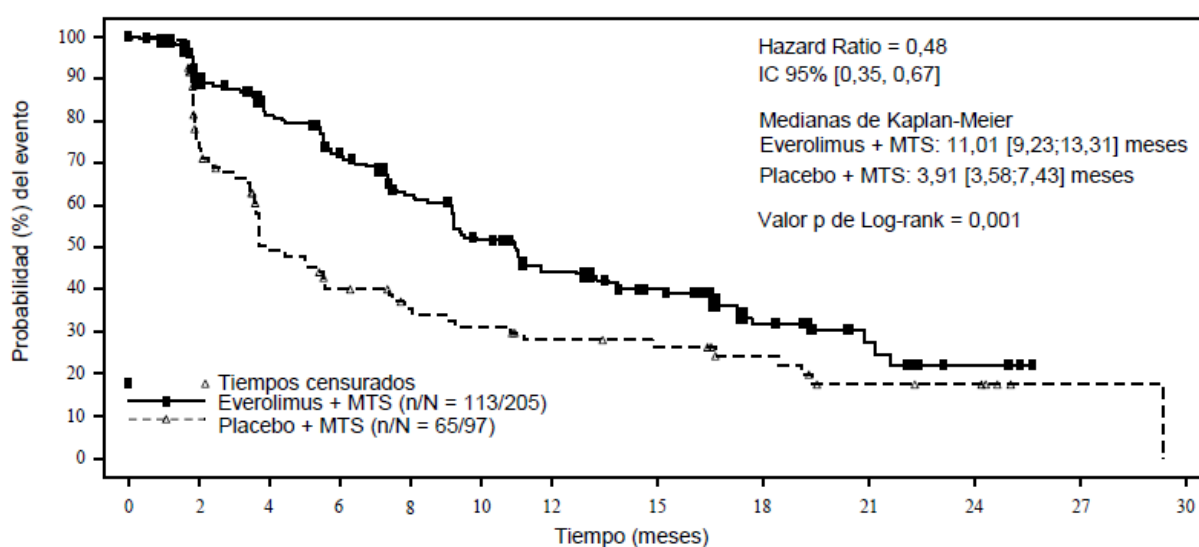
Los resultados de eficacia de la variable principal SLP (revisión radiológica independiente) se obtuvieron a partir del análisis de la SLP final (ver Tabla 6 y Figura 4). Los resultados de eficacia para SLP (revisión radiológica por el investigador) se obtuvieron del análisis de la SG final (ver Tabla 6)

Tabla 6 RADIANT-4 – Resultados de la supervivencia libre de progresión

Población	Everolimus n=205	Placebo n=97	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p ^a
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95%)				
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 del 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 de un test de log-rank estratificado

Figura 4 RADIANT-4 – Curvas de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier (revisión radiológica independiente)

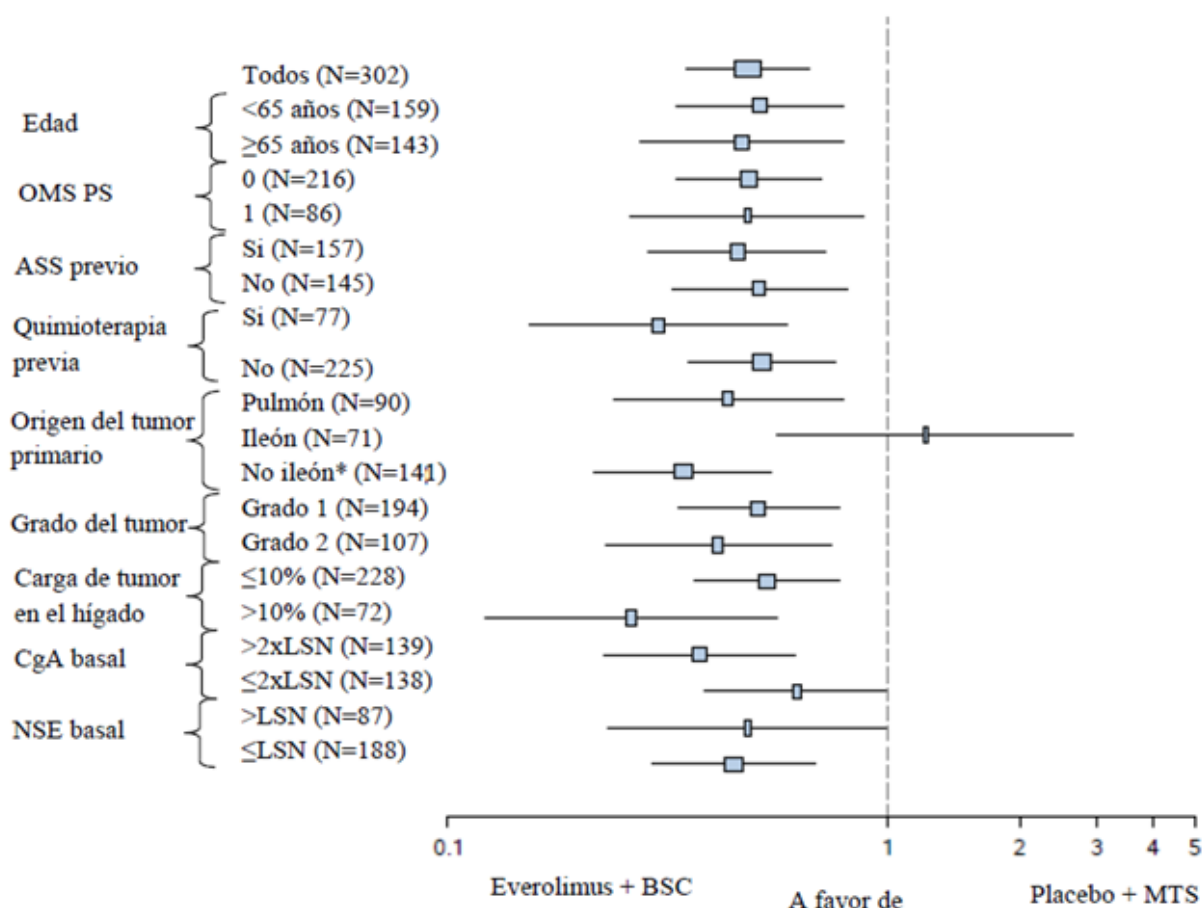


Número de pacientes aún en riesgo

Tiempo(meses)	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, se observó efecto positivo del tratamiento en todos los subgrupos con la excepción del subgrupo de pacientes con localización del tumor primario de íleon (íleon: HR=1,22 [IC 95%: 0,56 a 2,65]; No íleon: HR=0,34 [IC 95%: 0,22 a 0,54]; Pulmón: HR=0,43 [IC 95%: 0,24 a 0,79] (ver Figura 5).

Figura 5 RADIANT-4 – Resultados de supervivencia libre de progresión por subgrupo de paciente pre-especificado (revisión radiológica independiente)



*No ileón: estómago, colon, recto, apéndice, ciego, duodeno, yeyuno, carcinoma de origen primario desconocido y otros orígenes gastrointestinales

LSN: Límite superior de la normalidad

CgA: Cromogranina A

NSE: Enolasa neuronal específica

Hazard ratio (95% CI) del modelo Cox estratificado.

El análisis final de la supervivencia global (SG) no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron everolimus o placebo durante el período de tratamiento ciego del estudio (HR=0,90 [IC 95%: 0,66 a 1,22]).

No se observaron diferencias entre los dos brazos respecto al tiempo hasta el deterioro definitivo del estado general según la OMS (HR=1,02 [IC 95%: 0,65 a 1,61]) y en el tiempo al deterioro definitivo de la puntuación total en la calidad de vida (puntuación total de FACT-G HR=0,74 [IC 95%: 0,50 a 1,10]).

Carcinoma de células renales avanzado

Se llevó a cabo el RECORD-1 (estudio CRAD001C2240), un estudio de fase III, doble ciego internacional, multicéntrico, aleatorizado, que comparó everolimus 10 mg/día y placebo, ambos junto con la mejor atención de apoyo, se llevó a cabo en pacientes con carcinoma metastásico de células renales con progresión durante o después del tratamiento previo con terapia VEGFR-TKI (inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular) (sunitinib, sorafenib, o ambos, sunitinib y sorafenib). También se permitió la terapia previa con bevacizumab e interferón-α. Los pacientes se estratificaron según la puntuación pronóstica del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (grupos de riesgo alto -intermedio- bajo) y el tratamiento anticanceroso previo (1 o 2 tratamientos previos con VEGFR-TKI).

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión, documentada en base a los criterios RECIST (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos) y valorada mediante de una revisión central independiente y ciega. Las variables secundarias incluyeron la seguridad, la tasa de respuesta objetiva, del tumor la supervivencia global, los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida. Después de la progresión documentada, radiológicamente el investigador pudo abrir el código de aleatorización: : los pacientes en el grupo de placebo pudieron recibir tratamiento abierto con 10 mg/día de everolimus. El Comité de Monitorización de Datos Independiente (Independent Data Monitoring Committee) recomendó la finalización de este ensayo en el momento del segundo análisis intermedio pues se había alcanzado el objetivo primario.

En total, 416 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir everolimus (n=277) o placebo (n=139). Las características demográficas estaban bien equilibradas (edad mediana agrupada [61 años; rango 27-85], 78 % hombres, 88 % caucásicos, número de tratamientos previos con VEGFR-TKI [1-74 %, 2-26 %]). La mediana de duración del tratamiento ciego del estudio ciego fue de 141 días (rango 19-451 días) para los pacientes que recibieron everolimus y de 60 días (rango 21-295 días) para los que recibieron placebo.

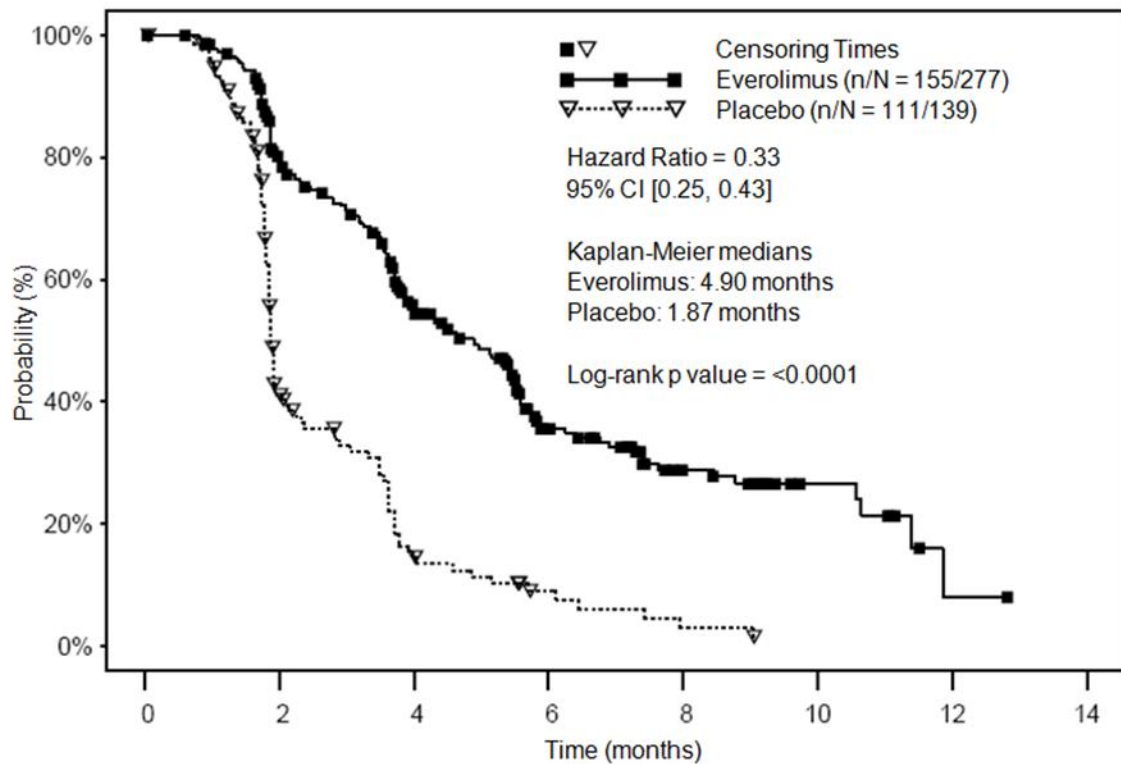
Everolimus fue superior al placebo para el criterio principal de valoración de la supervivencia libre de progresión, con una reducción estadísticamente significativa del 67 % en el riesgo de progresión o muerte (ver Tabla 7 y Figura 6).

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

Población	n	Everolimus n=277	Placebo n=139	Hazard ratio (95%CI)	Valor de p
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95%)					
Análisis primario					
<u>Todos (revisión central independiente ciega)</u>	<u>416</u>	<u>4.9</u> (4.0-5.5)	<u>1.9</u> (1.8-1.9)	<u>0.33</u> (0.25-0.43)	<u><0.0001^a</u>
Análisis de apoyo/sensibilidad					
<u>Todos (revisión local por el investigador)</u>	<u>416</u>	<u>5.5</u> (4.6-5.8)	<u>1.9</u> (1.8-2.2)	<u>0.32</u> (0.25-0.41)	<u><0.0001^a</u>
Puntuación pronóstica MSKCC (revisión central independiente ciega)					
<u>Riesgo favorable</u>	<u>120</u>	<u>5.8</u> (4.0-7.4)	<u>1.9</u> (1.9-2.8)	<u>0.31</u> (0.19-0.50)	<u><0.0001</u>
<u>Riesgo intermedio</u>	<u>235</u>	<u>4.5</u> (3.8-5.5)	<u>1.8</u> (1.8-1.9)	<u>0.32</u> (0.22-0.44)	<u><0.0001</u>
<u>Pobre riesgo</u>	<u>61</u>	<u>3.6</u> (1.9-4.6)	<u>1.8</u> (1.8-3.6)	<u>0.44</u> (0.22-0.85)	<u>0.007</u>

^a Ensayo long –rank estratificado

Figura 6 RECORD 1 – Curvas de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier (revisión central independiente)



No. of patients still at risk								
Time (months)	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 SLP a los seis meses fueron del 36 % para el tratamiento con everolimus en comparación con el 9 % para el placebo.

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

No se observaron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el tratamiento en la supervivencia global (hazard ratio 0,87; intervalo de confianza: 0,65-1,17; p=0,177). El cruce de pacientes desde el grupo placebo al tratamiento abierto con everolimus tras la progresión de la enfermedad confundió en la detección de cualquier diferencia en la supervivencia global relacionada con el tratamiento.

Otros estudios

La estomatitis es la reacción adversa notificada con más frecuencia en pacientes tratados con everolimus (ver secciones 4.4 y 4.8). En un estudio poscomercialización de un solo brazo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado (N=92), se administró tratamiento tópico con dexametasona 0,5 mg/5 ml de solución oral sin alcohol como enjuague bucal (4 veces al día durante las primeras 8 semanas de tratamiento) a las pacientes en el momento de iniciar el tratamiento con everolimus (10 mg/día) más exemestano (25 mg/día) para reducir la incidencia y gravedad de la estomatitis. La incidencia de estomatitis de Grado ≥ 2 a las 8 semanas fue del 2,4 % (n=2/85 pacientes evaluables), que fue inferior a lo informado históricamente. La incidencia de estomatitis de grado 1 fue del 18,8% (n=16/85) y no se informaron casos de estomatitis de grado 3 o 4. El perfil de seguridad general en este estudio fue consistente con el establecido para everolimus en entornos de oncología y complejo de esclerosis tuberosa (TSC), con la excepción de una frecuencia ligeramente mayor de candidiasis oral que se notificó en el 2,2 % (n = 2/92) de pacientes

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con everolimus en todos los grupos de la población pediátrica en tumores neuroendocrinos de origen pancreático, tumores neuroendocrinos torácicos y en carcinoma de células renales (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. 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 PgP.

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 PgP. Después de la administración oral, everolimus es el principal componente circulante 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. Por tanto, everolimus se considera que es la que contribuye de forma mayoritaria a 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 en pacientes con tumores sólidos avanzados, el $AUC_{0-\tau}$ 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 $AUC_{0-\tau}$ y la concentración valle pre-dosis en el estado estacionario.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de everolimus fue evaluada en dos estudios de dosis única oral de everolimus 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 ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

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 trasplantados negros.

5.3. 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 espermatozoides en los epidídimos y atrofia uterina) en varias especies; los pulmones (aumento de macrófagos alveolares) en ratas y ratones; páncreas (degranulación 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 indicaciones de toxicidad en los riñones en monos o minipigs.

Everolimus pareció exacerbar 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 en ratas machos, 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. Se observó evidencia de reversibilidad.

En estudios de reproducción 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 cruzó la placenta y causó toxicidad al 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 a 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, fue evidente la embriotoxicidad en un aumento de resorciones tardías.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Butilhidroxitolueno (E321)
Hipromelosa (E464)
Lactosa
Lactosa monohidrato
Crospovidona (E1202)
Estearato de magnesio (E470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister oPA/Al/PVC/Al.
Envases que contienen 30 ó 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Tillomed Spain S.L.U
C/ Cardenal Marcelo Spínola 8, planta 1ª, puerta F
28016, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83393

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022