

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linevero 5 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de everolimus.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 149 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido oblongo de color blanco a blanquecino, 12.5 x 5.0 mm, con la inscripción "E" en una cara y con "5" en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo

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

##### Tumores neuroendocrinos de origen pancreático

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

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

##### Posología

Para las diferentes pautas posológicas everolimus 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**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Gravedad<sup>1</sup></b>	<b>Ajuste de dosis de everolimus</b>
Neumonitis no infecciosa	Grado 2	Considerar la interrupción del tratamiento hasta que mejoren los síntomas a Grado $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento a la misma dosis. Si la estomatitis recurre a Grado 2, interrumpir la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento a la misma dosis. Si la toxicidad recurre a Grado 2, interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). 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 $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). 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 $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). 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 $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). 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 $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) y sin fiebre. Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento.
<sup>1</sup> 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 ( $\geq 65$ 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 corticoesteroides para el tratamiento de neumonitis no infecciosa, se puede considerar la profilaxis para neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC).

### Infecciones

Everolimus tiene propiedades inmunosupresoras y puede predisponer los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o por protozoos, incluyendo infecciones causadas por patógenos oportunistas (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 neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (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 neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC), algunos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron everolimus. La NPJ/NPC se puede asociar con el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Se debe considerar el uso de profilaxis para NPJ/NPC cuando se requiera el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con everolimus (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 una evidencia limitada de SLP en el subgrupo de pacientes con tumor primario con origen en el ileón.

### 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.

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

## **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 <sub>max</sub> de Everolimus Proporción media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
<b>Inhibidores potentes de CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ketoconazol</b>	AUC ↑15,3-veces (intervalo 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1- veces (intervalo 2,6-7,0)	No se recomienda el tratamiento concomitante de everolimus y de inhibidores potentes.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	No estudiados. Se espera un aumento importante en la concentración de everolimus.	
<b>Telitromicina, claritromicina</b>		
<b>Nefazodona</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Inhibidores moderados de CYP3A4/PgP</b>		
<b>Eritromicina</b>	AUC ↑4,4- veces (intervalo 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0- veces (intervalo 0,9-3,5)	Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP. Si los pacientes 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.
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7- veces C <sub>max</sub> ↑ 2,2- veces	
<b>Verapamilo</b>	AUC ↑3,5- veces (intervalo 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3- veces (intervalo 1,3-3,8)	
<b>Ciclosporina oral</b>	AUC ↑2,7- veces (intervalo 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8- veces (intervalo 1,3-2,6)	
<b>Fluconazol</b>	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedarona</b>	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	

<b>Zumo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/PgP</b>	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente).	Deberá evitarse la combinación.
<b>Inductores potentes y moderados de CYP3A4</b>		
<b>Rifampicina</b>	AUC ↓63% (intervalo 0-80%) C <sub>max</sub> ↓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 que la dosis de everolimus vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta.
<b>Dexametasona</b>	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
<b>Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína</b>	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
<b>Efavirenz, nevirapina</b>	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
<b>Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	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<sub>max</sub> de midazolam y un aumento del 30% en la AUC<sub>(0-inf)</sub> 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<sub>min</sub> 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<sub>min</sub> y la C<sub>2h</sub> 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.

### **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 seis 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 alanino aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y diabetes mellitus. Los grados siguen la clasificación CTCAE, versión 3.0 y 4.03.

### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en el análisis 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 ( $< 1/10.000$ ). 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**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infecciones <sup>a</sup> , *
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Anemia
Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
Poco frecuentes	Pancitopenia
Raras	Aplasia pura de glóbulos rojos
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipemia, hipopotasemia, deshidratación, hipocalcemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Disgeusia, cefalea
Poco frecuentes	Ageusia
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Edema palpebral
Poco frecuentes	Conjuntivitis
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardiaca congestiva
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hemorragia <sup>b</sup> , hipertensión
Poco frecuentes	Sofocos, trombosis venosa profunda

<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	Neumonitis <sup>c</sup> , epistaxis, tos
Frecuentes	Disnea
Poco frecuentes	Hemoptisis, embolismo pulmonar
Raras	Síndrome de distress respiratorio agudo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Estomatitis <sup>d</sup> , diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, sequedad en la boca, dolor abdominal, inflamación de las mucosas, dolor bucal, dispepsia, disfagia
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
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*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Proteinuria*, aumento de creatinina en sangre, insuficiencia renal*
Poco frecuentes	Aumento de la orina durante el día, insuficiencia renal aguda*
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes	Menstruación irregular <sup>c</sup>
Poco frecuentes	Amenorrea <sup>e*</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	
Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico
Frecuentes	Pirexia
Poco frecuentes	Dolor en el pecho no cardiaco, alteración en la cicatrización de heridas
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes	Disminución del peso
* Ver también subsección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”	
a	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, neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPI, NPC) y hepatitis B (ver también sección 4.4)] y (raras) miocarditis vírica
b	Incluye diferentes acontecimientos de sangrado de diversas localizaciones no enumerados individualmente
c	Incluye (muy frecuentes) neumonitis, (frecuentes) enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y (raras) hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis
d	Incluye (muy frecuentes) estomatitis, (frecuentes) estomatitis aftosa, úlceras en la boca y en la lengua y (poco frecuentes) glosodinia, glositis
e	Frecuencia basada en el número de mujeres de 10 a 55 años de edad en los datos agrupados

#### 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 ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas post autorización, everolimus se ha asociado con casos de neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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 proteínquinasa, código ATC: L01XE10

#### 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 everolimus + exemestano frente a placebo + exemestano, se llevó a cabo en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor estrogénico positivo, HER2/neu negativo con recurrencia o progresión tras un tratamiento previo con letrozol o anastrozol. La aleatorización se estratificó por sensibilidad documentada a un tratamiento hormonal previo y por la presencia de metástasis

viscerales. La sensibilidad a un tratamiento hormonal previo se definió como (1) beneficio clínico documentado (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable  $\geq 24$  semanas) tras al menos un tratamiento hormonal previo en la enfermedad avanzada o (2) al menos 24 meses de terapia hormonal adyuvante antes de la recurrencia.

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

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

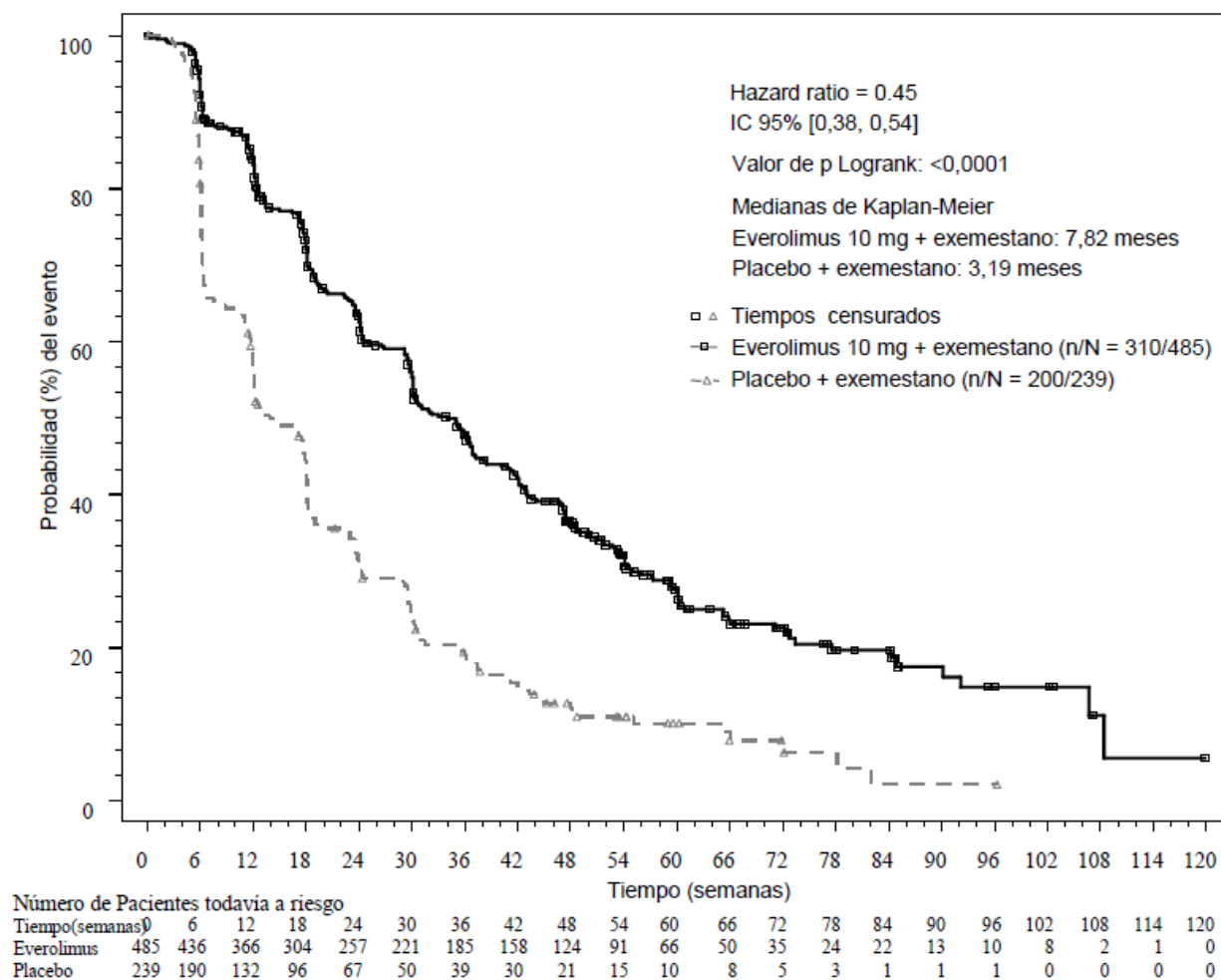
Se aleatorizaron un total de 724 pacientes en una proporción 2:1 a la combinación de everolimus (10 mg diarios) + exemestano (25 mg diarios) (n=485) o al brazo de placebo + exemestano (25 mg diarios) (n=239). En el momento del análisis final de SG la mediana de duración del tratamiento con everolimus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

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

**Tabla 4 Resultados de eficacia del BOLERO-2**

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

**Figura 1 Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión del BOLERO-2 (revisión radiológica del investigador)**



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

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

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

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

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

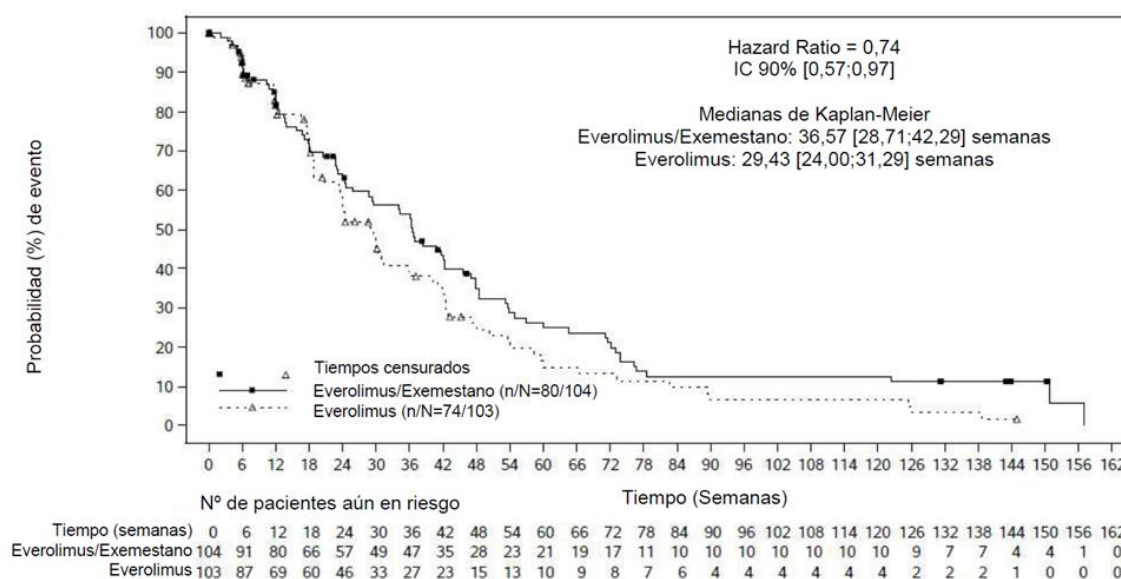


Otros objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la SG, tasa de respuesta objetiva, tasa de beneficio clínico, seguridad, tiempo hasta el deterioro de la actividad ECOG, tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, y satisfacción con el tratamiento (TSQM). No se han planificado comparaciones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

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

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

**Figura 2 Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión del BOLERO-6 (revisión radiológica del investigador)**



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

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

*Tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático (pNET)*

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).

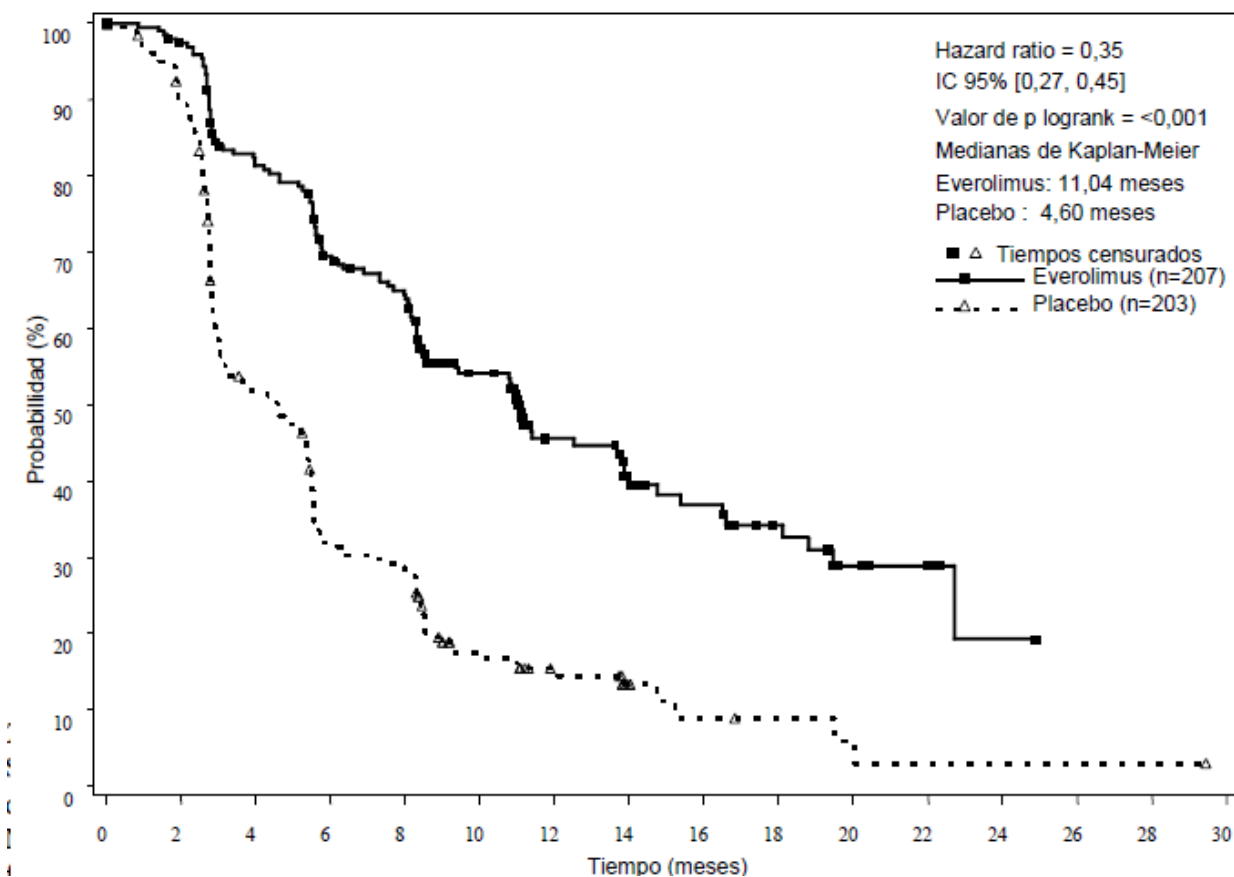
En total, 410 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir everolimus 10 mg/día ( $n=207$ ) o placebo ( $n=203$ ). Las características demográficas estaban bien equilibradas (mediana de edad 58 años, 55% hombres, 78,5% caucásicos). El cincuenta y ocho por ciento de los pacientes en ambos brazos recibieron 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
<b>Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95%)</b>				
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
<b>Mediana de supervivencia global (meses) (IC 95%)</b>				
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

### Otros estudios

La estomatitis es la reacción adversa notificada de forma más frecuente en pacientes tratados con everolimus (ver las secciones 4.4 y 4.8). En un estudio poscomercialización de un único brazo en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado (N=92), se administró a las pacientes tratamiento tópico con una solución oral sin alcohol de dexametasona 0,5 mg/5 ml, como enjuague bucal (4 veces al día, durante las primeras 8 semanas de tratamiento), al inicio del tratamiento con everolimus (10 mg/día) más exemestano (25 mg/día) para reducir la incidencia y la gravedad de la estomatitis. La incidencia de estomatitis de Grado  $\geq 2$  a las 8 semanas fue de 2,4% (n=2/85 pacientes evaluables) que fue inferior a lo notificado históricamente. La incidencia de estomatitis de Grado 1 fue de 18,8% (n=16/85) y no se notificó ningún caso de estomatitis de Grado 3 o 4. El perfil de seguridad global en este estudio fue consistente con el perfil ya establecido para everolimus en el ámbito de oncología y del complejo de esclerosis tuberosa (CET), con la excepción de un ligero incremento en la frecuencia de candidiasis oral que se notificó en un 2,2% (n=2/92) de pacientes.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos 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 (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 esperma 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**

Hidroxitolueno butilado (E321)  
Hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Crospovidona  
Lactosa  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

24 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister de poliamida/aluminio/PVC/aluminio que contiene 10 comprimidos.

Envases que contienen 10, 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**

Ethypharm  
194 Bureaux de la Colline – Bâtiment D  
92213 Saint-Cloud Cedex  
Francia



**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Septiembre 2019

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2019