



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-112205068-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-112205068-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente con la nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada XILCATOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EVEROLIMUS 2,5 mg – 5 mg – 10 mg; aprobado por Certificado N° 59.380.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XILCATOR / EVEROLIMUS, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EVEROLIMUS 2,5 mg – 5 mg – 10 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo envase primario 2,5 mg: IF-2022-45239282-APN-DERM#ANMAT – Rótulo envase primario 5 mg: IF-2022-45239256-APN-DERM#ANMAT – Rótulo envase primario 10 mg: IF-2022-45239230-APN-DERM#ANMAT – Rótulo envase secundario 2,5 mg: IF-2022-45239200-APN-DERM#ANMAT – Rótulo envase secundario 5 mg: IF-2022-45239153-APN-DERM#ANMAT – Rótulo envase secundario 10 mg: IF-2022-45236872-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-45239316-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-45239379-APN-DERM#ANMAT; con la nueva indicación como se detalla a continuación: Tumores neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar: XILCATOR está indicado para el tratamiento de Tumores Neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar, no resecables o metastásicos, bien diferenciados (grado 1 o 2) y no funcionantes, en pacientes adultos con enfermedad en progresión;

Carcinoma de células renales: XILCATOR 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 (vascular endothelial growth factor, VEGF).

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.380, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-112205068-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab



XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg – 5,0 mg – 10,0 mg
Comprimidos

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER *XILCATOR 2,5 mg*

XILCATOR
EVEROLIMUS 2,5 mg

Lote:

Vto:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-112205068- TUTEUR - Rotulo envase primario 2,5 mg - Certificado N59.380

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.06 19:54:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.06 19:54:25 -03:00



XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg – 5,0 mg – 10,0 mg
Comprimidos

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER *XILCATOR 5 mg*

XILCATOR
EVEROLIMUS 5 mg

Lote:
Vto:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-112205068- TUTEUR - Rotulo envase primario 5 mg - Certificado N59.380.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.06 19:54:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.06 19:54:14 -03:00



XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg – 5,0 mg – 10,0 mg
Comprimidos

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER XILCATOR 10 mg

XILCATOR
EVEROLIMUS 10 mg

Lote:

Vto:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-112205068- TUTEUR - Rotulo envase primario 10 mg - Certificado N59.380.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.06 19:54:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.06 19:54:04 -03:00

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE XILCATOR® 2,5 mg

XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Española

Vía de administración oral.

Envase conteniendo 30 comprimidos

Cada comprimido de **XILCATOR® 2,5 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 30°C en su envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 59.380

Lote:

Vto:

Elaborado en: IDIFARMA, DESARROLLO FARMACÉUTICO, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 90 comprimidos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-112205068- TUTEUR - Rotulo envase secundario 2,5 mg - Certificado N59.380

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.06 19:53:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.06 19:53:53 -03:00

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE XILCATOR® 5 mg

XILCATOR®
EVEROLIMUS 5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Española

Vía de administración oral.

Envase conteniendo 30 comprimidos

Cada comprimido de **XILCATOR® 5 mg** contiene: Everolimus 5 mg. Excipientes: c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 30°C en su envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 59.380

Lote:

Vto:

Elaborado en: IDIFARMA, DESARROLLO FARMACÉUTICO, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 90 comprimidos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-112205068- TUTEUR - Rotulo envase secundario 5 mg - Certificado N59.380

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.06 19:53:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.06 19:53:37 -03:00

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE XILCATOR® 10 mg

XILCATOR®
EVEROLIMUS 10 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Española

Vía de administración oral.

Envase conteniendo 30 comprimidos

Cada comprimido de **XILCATOR® 10 mg** contiene: Everolimus 10 mg. Excipientes: c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 30°C en su envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 59.380

Lote:

Vto:

Elaborado en: IDIFARMA, DESARROLLO FARMACÉUTICO, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 90 comprimidos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-112205068- TUTEUR - Rotulo envase secundario 10 mg - Certificado N59.380

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.06 19:41:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.06 19:41:22 -03:00

XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg
Comprimidos

Vía de administración oral
Venta bajo receta archivada
Industria Española

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XILCATOR® 2,5 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Crospovidona, Hipromelosa (E-5), Estearato de magnesio y Butilhidroxitolueno (E321).

Cada comprimido de **XILCATOR® 5 mg** contiene: Everolimus 5 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Crospovidona, Hipromelosa (E-5), Estearato de magnesio y Butilhidroxitolueno (E321).

Cada comprimido de **XILCATOR® 10 mg** contiene: Everolimus 10 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Crospovidona, Hipromelosa (E-5), Estearato de magnesio y Butilhidroxitolueno (E321).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa.

Código ATC: L01XE10

INDICACIONES

Cáncer de Mama avanzado con receptores hormonales positivos

XILCATOR® está indicado para el tratamiento del Cáncer de Mama avanzado con receptores hormonales positivos, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres posmenopáusicas sin enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión de un tratamiento con un inhibidor de la aromataza no esteroideo.

Tumores Neuroendócrinos de origen pancreático

XILCATOR® está indicado para el tratamiento de Tumores Neuroendócrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

Tumores Neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

XILCATOR® está indicado para el tratamiento de Tumores Neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar, no resecables o metastásicos, bien diferenciados (grado 1 o 2) y no funcionantes, en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

Carcinoma de Células Renales

XILCATOR® 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 (*vascular endothelial growth factor*, VEGF).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de rapamicina en los mamíferos). La mTOR es una serina-treonina quinasa clave, cuya actividad está disregulada 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 al factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Se cree que la 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 VEGF, que potencia los procesos angiogénicos del tumor. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y

proliferación de las células tumorales, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glucólisis en tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de Mama avanzado con receptores hormonales positivos

El Estudio clínico 1, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico Fase III de Everolimus + exemestano frente a placebo + exemestano, fue realizado en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado con receptores estrógenicos positivos, HER2/neu negativo con recurrencia o progresión luego de una terapia con letrozol o anastrozol. La aleatorización fue estratificada por sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa y por la presencia de metástasis viscerales. La sensibilidad a la terapia hormonal previa fue definida como (1) beneficio clínico documentado (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable ≥ 24 semanas) de al menos una terapia hormonal previa en un estadio avanzado o (2) en al menos 24 meses de terapia hormonal adyuvante previa a la recurrencia.

El criterio de valoración primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) según evaluación del investigador (radiología local). Los análisis de soporte de la SLP se basaron en una revisión radiológica central independiente.

Los criterios de valoración secundarios incluyeron sobrevida global (SG), tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de beneficio clínico, seguridad, cambio en la calidad de vida (CdV) y deterioro de ECOG PS (estado de rendimiento del *Eastern Cooperative Oncology Group*).

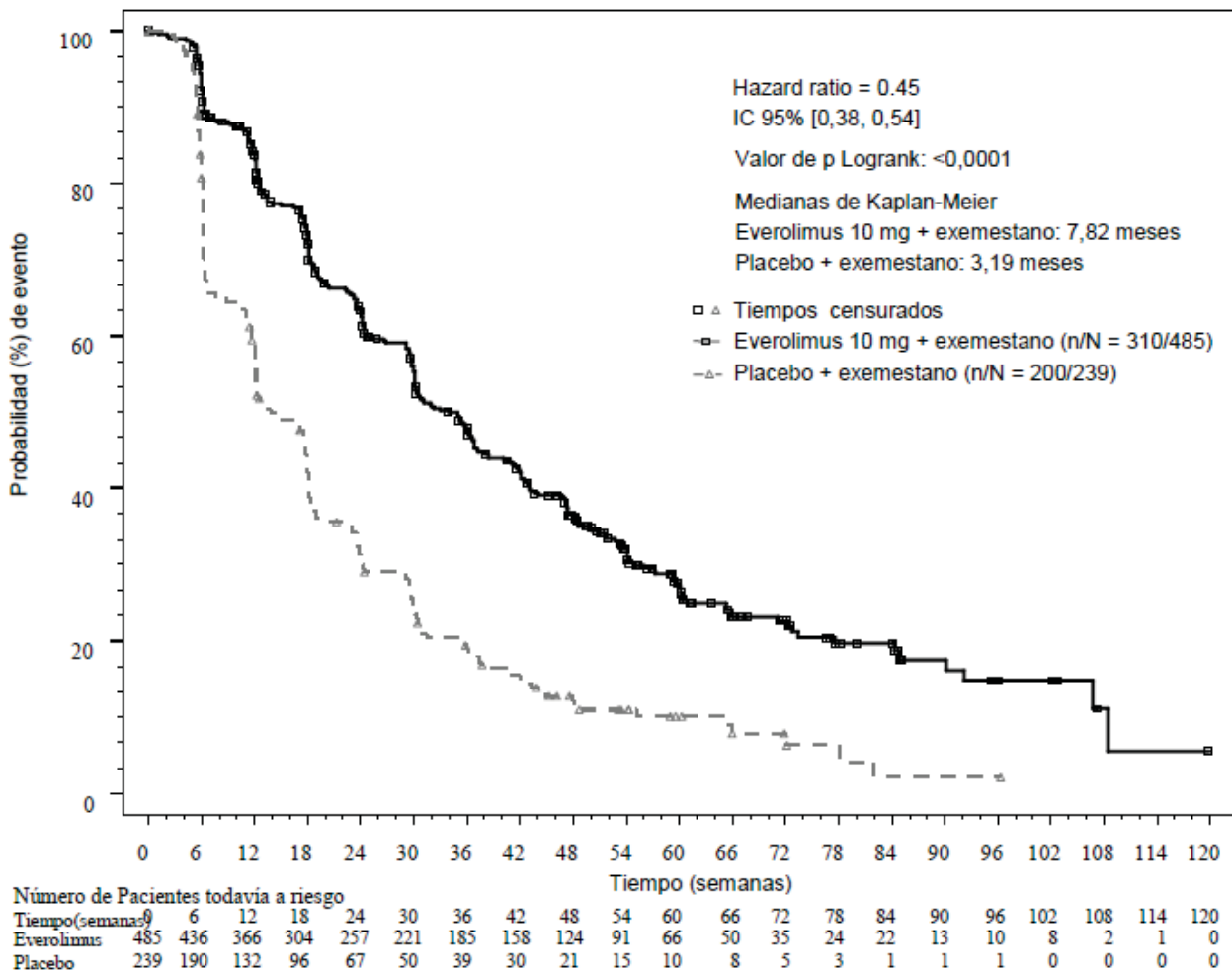
Un total de 724 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir Everolimus (10 mg/día) + exemestano (25 mg/día) (N= 485) o placebo + exemestano (25 mg/día) (N= 239). Al momento del análisis final de la SG, la mediana de duración del tratamiento con Everolimus fue 24 semanas (intervalo: 1,0- 199,1 semanas). La mediana de duración del tratamiento con exemestano fue mayor en el grupo de Everolimus + exemestano, 29,5 semanas (intervalo: 1,0-199,1), en comparación con 14,1 semanas (intervalo: 1,0- 156,0) en el grupo placebo + exemestano.

Los resultados de eficacia para el criterio de valoración primario se obtuvieron del análisis final de la SLP (ver **Tabla 1 y Figura 1**). Los pacientes en el grupo placebo + exemestano no pasaron a Everolimus en el momento de la progresión.

Tabla 1: Estudio 1 - Resultados de eficacia

Análisis	Everolimus ^a N= 485	Placebo ^a N= 239	Hazard ratio	Valor p
Mediana de sobrevida libre de progresión (meses, IC 95 %)				
Revisión radiológica del investigador	7,8 (6,9- 8,5)	3,2 (2,8- 4,1)	0,45 (0,38- 0,54)	<0,0001
Revisión radiológica independiente	11,0 (9,7- 15,0)	4,1 (2,9- 5,6)	0,38 (0,31- 0,48)	<0,0001
Mediana de sobrevida global (meses, IC 95 %)				
Mediana de sobrevida global	31,0 (28,0- 34,6)	26,6 (22,6- 33,1)	0,89 (0,73- 1,10)	0,1426
Mejor respuesta global (% , IC 95 %)				
Tasa de respuesta objetiva ^b	12,6 % (9,8- 15,9)	1,7 % (0,5- 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Tasa de beneficio clínico ^c	51,3 % (46,8- 55,9)	26,4 % (20,9- 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^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 aplica ^e El valor p se obtiene de la prueba exacta de Cochran-Mantel-Haenszel usando una versión estratificada de la prueba de permutación Cochran-Armitage.				

Figura 1: Estudio 1 – Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (revisión radiológica del investigador)



El efecto estimado del tratamiento sobre la SLP fue respaldado 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 involucrados, estado de las lesiones solo óseas al momento basal y presencia de metástasis viscerales, y en los principales subgrupos demográficos y pronósticos) se observó un efecto de tratamiento positivo con Everolimus + exemestano con un índice de riesgo (HR) estimado frente a placebo + exemestano de 0,25 a 0,60.

No se observaron diferencias en los dos grupos en el tiempo hasta el deterioro $\geq 5\%$ de las puntuaciones de dominio global y funcional de QLQ-C30

El Estudio clínico 2, Fase II aleatorizado, abierto, de tres grupos (Everolimus + exemestano, Everolimus solo y capecitabina), fue realizado en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama localmente avanzado, recurrente o metastásico, con receptores estrogénicos positivos, HER2/neu negativo con recurrencia o progresión luego de una terapia con letrozol o anastrozol.

El criterio de valoración primario fue estimar el HR de la SLP para Everolimus + exemestano frente a Everolimus solo.

El criterio de valoración secundario fue estimar el HR de la SLP para Everolimus + exemestano frente a capecitabina.

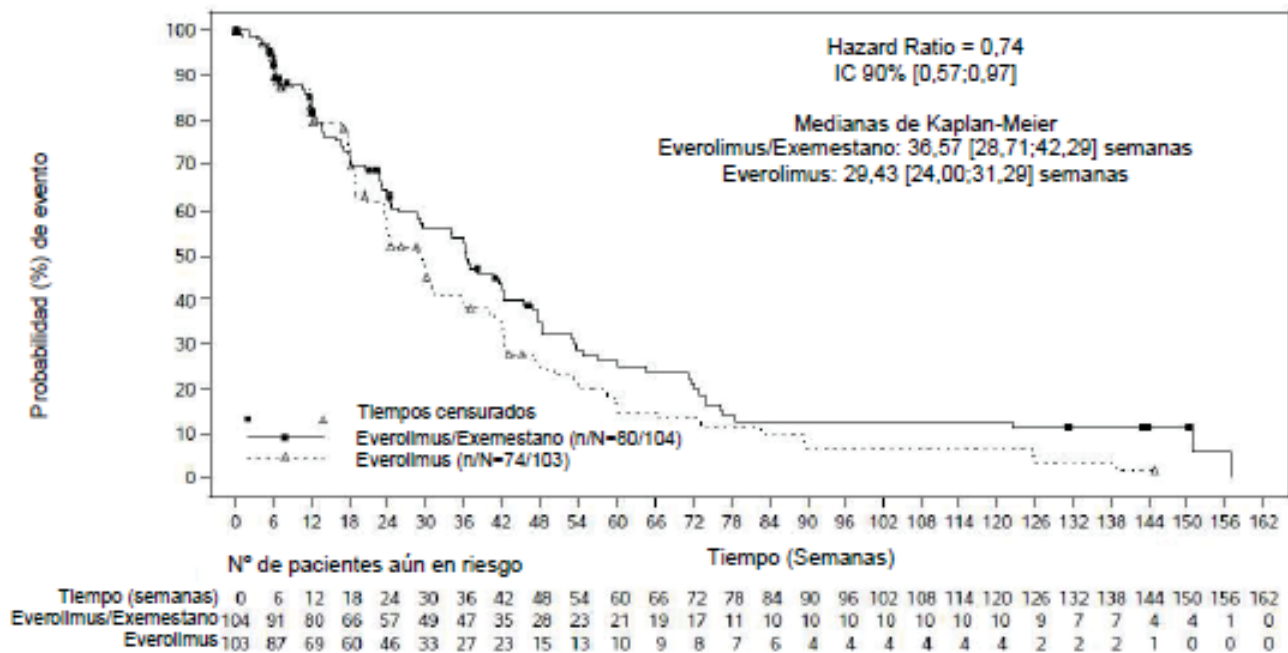
Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la evaluación de SG, TRO, tasa de beneficio clínico, seguridad, tiempo de deterioro del rendimiento ECOG, tiempo de deterioro de la CdV y satisfacción del tratamiento (TSQM). No se planificaron comparaciones estadísticas formales.

Un total de 309 pacientes fue aleatorizado en una proporción 1:1:1 a recibir Everolimus (10 mg/día) + exemestano (25 mg/día) (N= 104), Everolimus solo (10 mg/día) (N= 103) o capecitabina (1250 mg/m² 2

veces al día durante 2 semanas seguido de una semana de descanso, ciclo de 3 semanas) (N= 102). En el momento del corte, la mediana de duración del tratamiento fue 27,5 semanas (intervalo: 2,0- 165,7) en el grupo de Everolimus + exemestano, 20 semanas (intervalo: 1,3- 145,0) en el grupo de Everolimus y 26,7 semanas (intervalo: 1,4- 177,1) en el grupo de capecitabina.

El resultado del análisis final de SLP con 154 eventos de SLP observados según la evaluación del investigador local mostró un HR estimado de 0,74 (IC 90 %: 0,57- 0,97) a favor del grupo de Everolimus + exemestano en relación con el grupo de Everolimus. La mediana de SLP fue 8,4 meses (IC 90 %: 6,6- 9,7) y 6,8 meses (IC 90 %: 5,5- 7,2), respectivamente.

Figura 2: Estudio 2 – Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (revisión radiológica del investigador)



Para el criterio de valoración secundaria de SLP, el HR estimado fue 1,26 (IC 90 %: 0,96- 1,66) a favor de capecitabina sobre el grupo de Everolimus + exemestano basado en un total de 148 eventos de SLP observados.

Los resultados del criterio de valoración secundaria de SG no fueron consistentes con el criterio de valoración primario de SLP, con una tendencia favorable observada en el grupo de Everolimus solo. El HR estimado fue de 1,27 (IC 90 %: 0,95- 1,70) en comparación de la SG en el grupo de Everolimus solo en relación con el de Everolimus + exemestano. El HR estimado para la comparación de la SG en el grupo de Everolimus + exemestano en relación con el de capecitabina fue de 1,33 (IC 90 %: 0,99- 1,79).

Tumores Neuroendócrinos avanzados de origen pancreático (pNET)

El Estudio clínico 3 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 comparado con placebo de prolongación de la SLP en 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 2 y Figura 3**).

El Estudio 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 (ASS).

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por RECIST. 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 a recibir Everolimus en tratamiento abierto.

Las variables secundarias incluyeron la seguridad, la TRO, la duración de la respuesta y la 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,

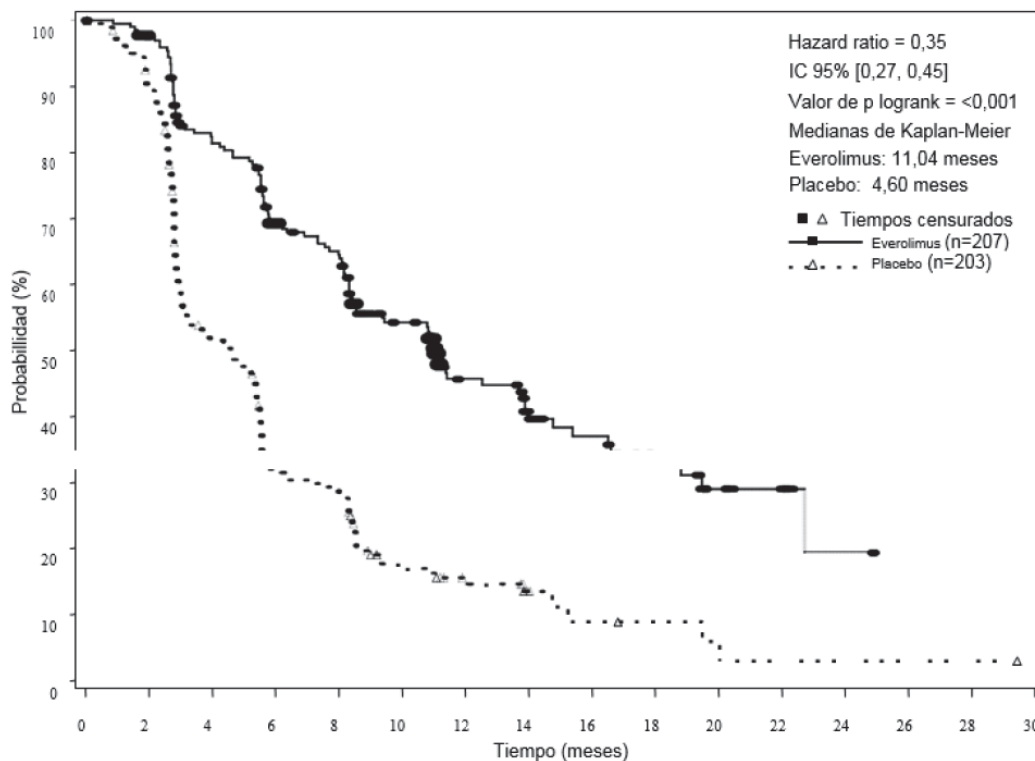
78,5 % caucásicos). El 58 % de los pacientes en ambos brazos recibieron tratamiento sistémico previo. La mediana de duración del tratamiento del estudio ciego fue de 37,8 semanas (intervalo 1,1- 129,9 semanas) para los pacientes que recibieron Everolimus y 16,1 semanas (intervalo 0,4- 147,0 semanas) 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 2: Estudio 3 – Resultados de eficacia

Población	Everolimus N= 207	Placebo N= 203	Hazard ratio (IC 95%)	Valor 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: Estudio 3 – Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (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 Neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

El Estudio clínico 4, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, Fase III de Everolimus más la MTS en comparación con placebo más MTS, se realizó en pacientes con tumores neuroendócrinos no funcionales

avanzados (NET), bien diferenciados (grado 1 o grado 2), de origen gastrointestinal o pulmonar, sin antecedentes ni síntomas activos relacionados con el síndrome carcinoide.

El criterio principal de valoración fue la SLP evaluada por RECIST según evaluación radiológica independiente. Los análisis de soporte de la SLP se basaron en la revisión del investigador local. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la SG, la tasa global de respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la seguridad, el cambio en la CdV por medio de FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) y el tiempo hasta el deterioro de PS (*Performance Status*) de la OMS.

Se aleatorizaron 302 pacientes en una proporción 2:1 para recibir Everolimus (10 mg/día) (N= 205) o placebo (N= 97). Los dos grupos de tratamiento estuvieron equilibrados en relación con los datos demográficos y las características de la enfermedad (mediana de edad 63 años [intervalo: 22- 86], 76 % eran caucásicos, y con historial de uso previo de ASS. La mediana de duración del tratamiento ciego fue 40,4 semanas para los pacientes que recibieron Everolimus y 19,6 semanas para los que recibieron placebo. Después del análisis principal de la SLP, 6 pacientes del brazo de placebo cruzaron a tratamiento abierto con Everolimus.

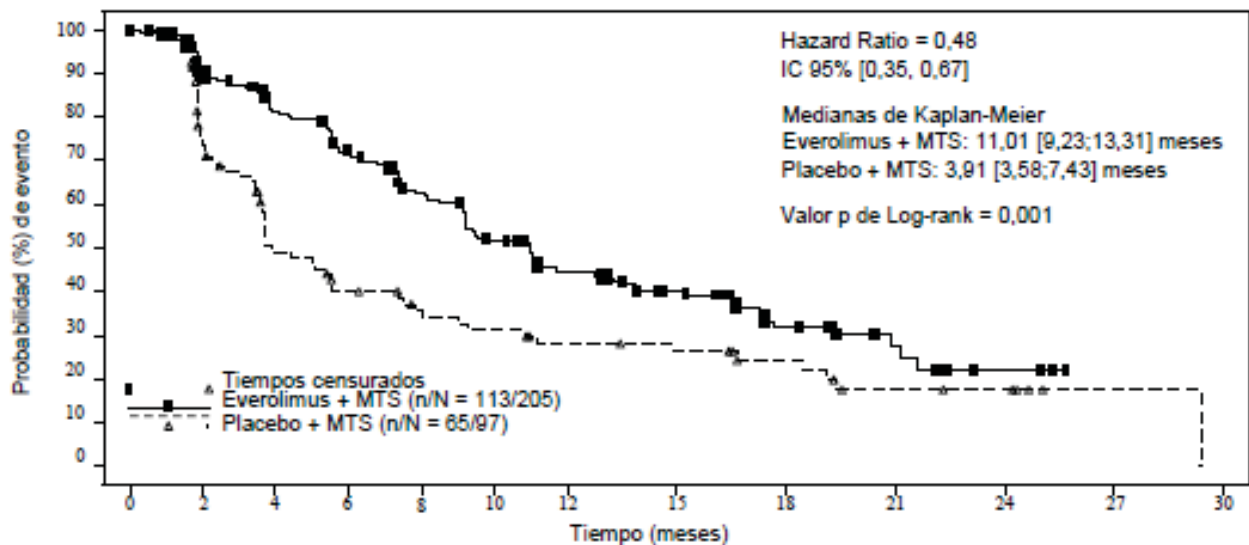
Los resultados de eficacia de la variable principal SLP (revisión radiológica independiente) se obtuvieron a partir del análisis de la SLP final (ver **Tabla 3** y **Figura 4**) Los resultados de eficacia de la SLP (revisión radiológica por el investigador) se obtuvieron a partir del análisis de la SG final (ver **Tabla 3**)

Tabla 3: Estudio 4 – Resultados de eficacia

Población	Everolimus N= 205	Placebo N= 97	Hazard ratio (IC 95 %)	Valor p ^a
Mediana de sobrevida 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)	<0,001
Revisión radiológica del investigador	14,39 (11,24- 17,97)	5,45 (3,71- 7,39)	0,40 (0,29- 0,55)	<0,001

^a El valor p unilateral se obtiene de una prueba de rango logarítmico estratificado

Figura 4: Estudio 4 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (revisión radiológica independiente)

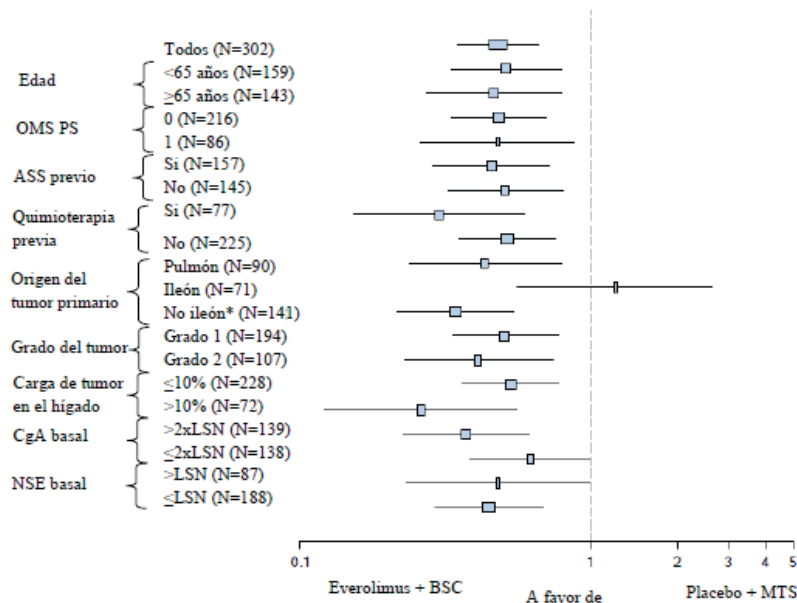


Número de pacientes aún en riesgo

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 los análisis de soporte, se observó un efecto positivo del tratamiento en todos los subgrupos, con la excepción del de pacientes con localización del tumor primario en íleon (íleon: HR= 1,22 [IC 95 %: 0,56-2,65]; no íleon: HR= 0,34 [IC 95 %: 0,22- 0,54]; pulmón: HR= 0,43 [IC 95 %: 0,24- 0,79]) (ver **Figura 5**).

Figura 5: Estudio 4 – Resultados de SLP por subgrupo de pacientes preespecificado (revisión radiológica independiente)



* No íleon: estómago, colon, recto, apéndice, ciego, duodeno, yeyuno, carcinoma de origen primario desconocido y otro origen gastrointestinal
 LSN: límite superior de la normalidad
 CgA: cromogranina A
 NSE: enolasa específica de neurona
 Índice de riesgo (IC 95 %) del modelo estratificado de Cox

El análisis final de supervivencia global (SG) no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos 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 2 grupos en términos del tiempo hasta deterioro definitivo de PS de OMS (HR=1,02; [IC 95%: 0,65, 1,61]) y el tiempo hasta deterioro definitivo en la CdV (puntuación total FACT-G HR=0,74; [IC 95%: 0,50, 1,10]).

Carcinoma de Células Renales avanzado

El estudio clínico 5 Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de Everolimus (10 mg/día) en comparación con placebo, más MTS en los 2 grupos, fue realizado en pacientes con Carcinoma de Células Renales metastásico con progresión tumoral luego del tratamiento con un VEGFR-TKI (inhibidor de tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), como sunitinib, sorafenib o ambos medicamentos. También se admitieron pacientes que habían recibido tratamiento con bevacizumab e interferón α. Se estratificó a los pacientes en grupos según el riesgo pronóstico del MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) (grupos de riesgo favorable-intermedio-bajo) y el tratamiento antineoplásico previo (1 frente a 2 VEGFR-TKI previos).

El criterio primario de valoración fue la SLP documentada según RECIST y evaluada mediante un examen centralizado, independiente y ciego. Los criterios secundarios de valoración fueron la seguridad, la TRO tumoral, la SG, los síntomas relacionados con la enfermedad y la CdV. Después de la progresión, documentada radiológicamente, el investigador pudo abrir el código de aleatorización: los pacientes en el grupo placebo pudieron recibir tratamiento abierto con Everolimus (10 mg/día). El Comité Independiente de Vigilancia de Datos recomendó la finalización de este estudio en el momento de realizar el segundo análisis interino por haberse cumplido el criterio primario de valoración.

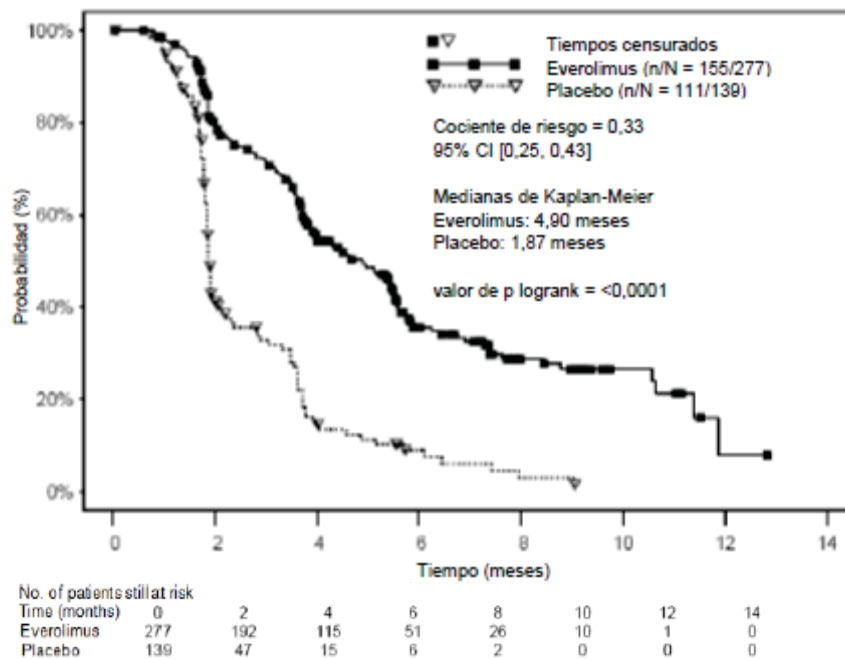
Un total de 416 pacientes fue aleatorizado con una relación 2:1 en 2 grupos para recibir Everolimus (N= 277) o placebo (N= 139). Las características demográficas estaban bien equilibradas (edad mediana de 61 años [intervalo: 27- 85], 78 % de sexo masculino, 88 % caucásicos, tratamientos previos con VEGFR-TKI [1- 74 %, 2- 26 %]). La mediana de duración del tratamiento del estudio ciego fue 141 días (intervalo: 19- 451) para los pacientes tratados con Everolimus y 60 días (intervalo: 21-295) para los que recibieron placebo. Everolimus fue superior al placebo para el criterio primario de valoración de SLP, con una reducción estadísticamente significativa del 67 % en el riesgo de progresión o muerte (ver **Tabla 4** y **Figura 6**).

Tabla 4: Estudio 5 – Resultados de SLP

Población	N	Everolimus N= 277	Placebo N= 139	Hazard ratio (IC 95 %)	Valor p ^a
		Mediana de sobrevida sin progresión (meses, IC 95 %)			
Análisis primario					
Total (revisión central independiente y ciega)	416	4,9 (4,0- 5,5)	1,9 (1,8- 1,9)	0,33 (0,25- 0,43)	<0,0001 ^a
Análisis complementarios o de sensibilidad					
Total (revisión local del investigador)	416	5,5 (4,6- 5,8)	1,9 (1,8- 2,2)	0,32 (0,25- 0,41)	<0,0001 ^a
Puntuación pronóstica del MSKCC (revisión centralizada independiente y ciega)					
Riesgo favorable	120	5,8 (4,0- 7,4)	1,9 (1,9- 2,8)	0,31 (0,19- 0,50)	<0,0001
Riesgo intermedio	235	4,5 (3,8- 5,5)	1,8 (1,8- 1,9)	0,32 (0,22- 0,44)	<0,0001
Riesgo bajo	61	3,6 (1,9- 4,6)	1,8 (1,8- 3,6)	0,44 (0,22- 0,85)	<0,007

^a. Prueba de rango logarítmico estratificado

Figura 6: Estudio 5 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (revisión central independiente)



La SLP a 6 meses fue del 36 % con el tratamiento con Everolimus comparada con 9 % con placebo. Se observaron respuestas tumorales, objetivas y confirmadas en 5 pacientes (2 %) que recibieron Everolimus y en ninguno del grupo placebo. Por lo tanto, la SLP refleja lo que ocurre en la población cuya enfermedad se ha estabilizado (correspondiente al 67 % del grupo de Everolimus).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas relacionadas al tratamiento en la SG (HR: 0,87; IC: 0,65- 1,17; $p= 0,177$). El cambio a Everolimus abierto después de progresión de la enfermedad para pacientes asignados a placebo puede haber confundido la detección de cualquier posible diferencia vinculada al tratamiento en la SG.

Otros estudios

La estomatitis es la reacción adversa notificada de forma más frecuente en pacientes tratados con Everolimus. En un estudio poscomercialización de un único brazo en mujeres posmenopáusicas 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 grado ≥ 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 grado 1 fue de 18,8 % (n=16/85) y no se notificó ningún caso de estomatitis 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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

En pacientes con tumores sólidos avanzados se alcanzan las concentraciones máximas de Everolimus ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Everolimus es un sustrato y un inhibidor moderado de la glicoproteína P (PgP).

Efecto de los alimentos

En individuos sanos, las comidas con un alto contenido graso redujeron la exposición sistémica a Everolimus 10 mg (medido como AUC) en un 22 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 54 %. Las comidas ligeras en grasa redujeron el AUC en un 32 % y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 5000 ng/ml varía entre 17 % y 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 (Vd) fue de 191 l para el compartimento central y de 517 l para el compartimento periférico.

Metabolismo

Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y de la PgP. Después de la administración oral, es el principal componente en la circulación 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 fosfatidilcolínico de Everolimus. También se identificaron estos metabolitos en especies animales en los estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que el propio Everolimus. Por consiguiente, se considera que Everolimus contribuye de forma mayoritaria a la actividad farmacológica general.

Eliminación

La media del valor de *clearance* 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 de excreción específicos 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 radiactivo junto con ciclosporina, el 80 % de la radiactividad se recuperó en las heces y el 5 % en la orina. El compuesto inalterado 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 $C_{m\acute{a}x}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg. La $t_{m\acute{a}x}$ se alcanza 1-2 horas después de la administración. Se observó una correlación significativa entre la $AUC_{0-\tau}$ y la concentración valle predosis en el estado estacionario.

Farmacocinética poblacional

Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Everolimus fue evaluada en 2 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, la 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 función hepática alterada diferente en comparación con individuos normales, se observó un aumento de 1,6, 3,3 y 3,6 veces en la exposición (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 dosificación 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 dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético poblacional de 170 pacientes con tumores sólidos avanzados, no se detectó una influencia significativa del *clearance* de creatinina (Clcr) (25-178 ml/min) sobre el cociente CL/F de Everolimus. La insuficiencia renal postrasplante (Clcr: 11-107 ml/min) no afectó la farmacocinética de Everolimus en pacientes trasplantados.

Pacientes de edad avanzada

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con cáncer no se detectó un efecto significativo de la edad (27- 85 años) en la depuración oral de Everolimus.

Origen étnico

La depuración oral (CL/F) es semejante en pacientes japoneses o caucásicos con diagnóstico de cáncer y función hepática similar. Según un análisis farmacocinético poblacional, el valor de CL/F es un 20 % superior, en promedio, en pacientes trasplantados de raza negra.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Para las diferentes pautas posológicas **XILCATOR®** está disponible como comprimidos de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

La dosis recomendada es de 10 mg de **XILCATOR®** 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 debido a reacciones adversas

El tratamiento de las reacciones adversas graves y/o intolerables puede precisar reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento con **XILCATOR®**. Normalmente, no es necesario un ajuste de dosis para reacciones adversas grado 1. Si se necesita una reducción de dosis, la dosis recomendada es de 5 mg al día y no debe reducirse por debajo de 5 mg diarios.

La **Tabla 5** resume las recomendaciones para el ajuste de dosis por reacciones adversas específicas (ver **ADVERTENCIAS**).

Tabla 5: Recomendaciones para el ajuste de la dosis

Reacción adversa	Gravedad ¹	Ajuste de la dosis de XILCATOR®
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 (excepto 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, dislipemia)	Grado 2	No se requiere ajuste de la 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; ≥50x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Grado 3 y 4 (<50x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
Neutropenia	Grado 2 (≥1x10 ⁹ /l)	No se requiere ajuste de la dosis.
	Grado 3 (<1; ≥0,5x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤2 (≥1x10 ⁹ /l). Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Grado 4 (<0,5x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤2 (≥1x10 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 (≥1,25x10 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 eventos adversos (CTCAE) v3.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con 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) – **XILCATOR®** solo 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.

Pacientes pediátricos

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

Modo de administración

XILCATOR® debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con o sin alimentos. Los comprimidos de **XILCATOR®** deben tragarse enteros con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de la clase farmacológica 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 **REACCIONES ADVERSAS**). Algunos casos fueron graves y, en raras ocasiones, con desenlace mortal. Se debe considerar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en aquellos en que se han descartado causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no médicas mediante 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 de éste.

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 a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, virales o por protozoos, incluyendo infecciones causadas por patógenos oportunistas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En pacientes tratados con Everolimus se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas como aspergilosis, candidiasis o NPJ/NPC e infecciones virales incluyendo reactivación de hepatitis B. Algunas de estas infecciones han sido graves (por ejemplo, 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 asociado a Everolimus.

Las infecciones preexistentes deben tratarse adecuadamente y haberse curado completamente antes de iniciar el tratamiento con Everolimus. Durante el tratamiento con Everolimus, debe evaluarse la aparición de signos y síntomas de infección: si se diagnostica una infección, se debe establecer el tratamiento adecuado rápidamente y considerar la posibilidad de interrupción del tratamiento con Everolimus.

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

Se han notificado casos de NPJ/NPC, algunos con desenlace fatal, 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 **CONTRAINDICACIONES**), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, anafilaxia, disnea, sofocos, dolor en el pecho o angioedema (por ejemplo, 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 utilizan de forma concomitante un inhibidor de la ECA (por ejemplo, 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 **PRECAUCIONES**).

Estomatitis

La estomatitis, incluyendo úlceras en la boca y mucositis bucal, es la reacción adversa notificada de forma más frecuente en pacientes tratados con Everolimus (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La estomatitis aparece principalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Un estudio de un único brazo en pacientes con Cáncer de Mama de la posmenopausia 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 **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). 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 **PRECAUCIONES- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Tumores carcinoides funcionantes

En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con tumores carcinoides funcionantes, se comparó Everolimus más octreotide de depósito con placebo más octreotide de depósito. El estudio no alcanzó la variable principal de eficacia (SLP) y el análisis intermedio de SG favoreció numéricamente al brazo de placebo más octreotide de depósito. Por lo tanto, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Everolimus en pacientes con tumores carcinoides funcionantes.

Factores pronósticos en tumores neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

En pacientes con tumores neuroendócrinos gastrointestinales o pulmonares no funcionantes y con factores pronósticos basales buenos, por ejemplo, tumor primario con origen en el íleon 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 íleon.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

La alteración en la cicatrización de heridas en un efecto de la clase farmacológica de los derivados de rapamicina, incluyendo Everolimus. Por lo tanto, deberá tenerse precaución con el uso de Everolimus en el período periquirúrgico.

Complicaciones de la radioterapia

Se han notificado reacciones graves e intensas a la radiación (tales como esofagitis por radiación, neumonitis por radiación y daño cutáneo por radiación), incluyendo casos mortales, cuando se tomó Everolimus durante la radioterapia o poco tiempo después. Por lo tanto, se debe tener precaución debido a

la potenciación de la toxicidad de la radioterapia, en pacientes que tomen Everolimus con una estrecha relación temporal con la radioterapia.

Además, se ha notificado el síndrome de recuerdo de la radiación (SRR) en pacientes tratados con Everolimus que han recibido radioterapia en el pasado. En caso de aparición del SRR, se debe considerar la interrupción o la finalización del tratamiento con Everolimus.

Lactosa

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

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Deberá evitarse la administración conjunta con inhibidores e inductores de CYP3A4 y/o de la bomba de flujo de varios fármacos, la 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.

El tratamiento concomitante con inhibidores *potentes* de CYP3A4 supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de Everolimus. 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 (por ejemplo, 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 el prospecto del sustrato de CYP3A4 administrado por vía oral.

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 6** 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 6: Efectos de otros principios activos sobre Everolimus

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/C _{máx} de Everolimus Proporción media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración concomitante
Inhibidores <i>potentes</i> de CYP3A4/PgP		
Ketoconazol	AUC ↑ 15,3 veces (intervalo 11,2- 22,5) C _{máx} ↑ 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 _{máx} ↑ 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 período 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.
Imatinib	AUC ↑ 3,7 veces C _{máx} ↑ 2,2 veces	
Verapamilo	AUC ↑ 3,5 veces (intervalo 2,2- 6,3) C _{máx} ↑ 2,3 veces (intervalo 1,3 - 3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑ 2,7 veces (intervalo 1,5- 4,7) C _{máx} ↑ 1,8 veces (intervalo 1,3- 2,6)	
Fluconazol Diltiazem	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Dronedarona	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Amprenavir, fosamprenavir	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Jugo de pomelo u otros alimentos que afectan a CYP3A4/PgP	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente).	Deberá evitarse el uso concomitante.
Inductores potentes y moderados de CYP3A4		
Rifampicina	AUC ↓ 63 % (intervalo 0- 80 %) C _{máx} ↓ 58 % (intervalo 10- 70%)	Evitar el uso concomitante 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 período 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 concomitante.
Dexametasona		
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Efavirenz, nevirapina		
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 que pueden alterar su concentración plasmática por Everolimus

En base a los resultados *in vitro*, las concentraciones sistémicas obtenidas después de dosis orales de 10 mg hacen poco probable la inhibición de PgP, CYP3A4 y CYP2D6. Sin embargo, no puede descartarse la

inhibición de CYP3A4 y de PgP en el intestino. Un estudio de interacción en individuos sanos demostró que la coadministración de una dosis oral de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A, con Everolimus resultó en aumentos del 25 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y 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.

La administración concomitante de Everolimus y octreotide de depósito aumentó la $C_{mín}$ de octreotide 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 neuroendócrinos avanzados.

La administración conjunta de Everolimus y exemestano aumentó la $C_{mín}$ y la C_{2h} de exemestano en 45 % y 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 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 (por ejemplo, ramipril) pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema.

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. 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 con radioterapia

Se ha notificado una potenciación de la toxicidad del tratamiento con radioterapia en pacientes tratados con Everolimus (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**)

Pruebas de laboratorio y controles

Función renal

Se han notificado casos de elevaciones de creatinina sérica, normalmente leves, y proteinuria (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda controlar la función renal, incluyendo la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteínas en orina o de creatinina sérica antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Glucosa en sangre

Se ha notificado hiperglucemia (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Se recomienda un control más frecuente cuando Everolimus se administra de forma concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hiperglucemia. Si es posible, la glucemia debe estar perfectamente regulada antes de instaurar un tratamiento con Everolimus en el paciente.

Lípidos en sangre

Se ha notificado dislipemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Se recomienda el monitoreo de colesterol y los triglicéridos en sangre antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo, así como un tratamiento médico adecuado.

Parámetros hematológicos

Se ha notificado disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda el control del hemograma completo antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Poblaciones especiales

Pacientes con 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 **FARMACOCINÉTICA**).

Solo se recomienda el uso de Everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) si el beneficio potencial supera el riesgo (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**). 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.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo (por ejemplo, métodos de control de la natalidad hormonales sin estrógeno orales, inyectables, o implantes, anticonceptivos basados en progesterona, histerectomía, ligadura de trompas, abstinencia completa, métodos de barrera, dispositivos intrauterinos [DIU] y/o esterilización femenina/masculina) durante el tratamiento con Everolimus y en las 8 semanas siguientes a la finalización. No se debe prohibir a los pacientes varones intentar tener hijos.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Everolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad reproductiva incluyendo embriotoxicidad y fetotoxicidad (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

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 en la leche (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Por tanto, las mujeres que toman Everolimus no deberán amamantar durante el tratamiento y durante las 2 semanas después de la última dosis.

Fertilidad

Se desconoce el potencial de Everolimus para causar esterilidad en hombres y mujeres, sin embargo, en pacientes mujeres se ha observado irregularidades menstruales como amenorrea secundaria y desequilibrio asociado a la hormona luteinizante (LH)/hormona estimulante del folículo (FSH). En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina y femenina pueden verse comprometidas por el tratamiento con Everolimus (ver **Datos preclínicos de seguridad**).

Datos preclínicos de seguridad

La toxicidad preclínica de Everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos de raza *Minipig*, monos y conejos. Los principales órganos diana fueron los sistemas reproductores femenino y masculino (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 exócrinas en monos y cerdos *Minipig*, 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 lipofuscina relacionada con la edad en el epitelio tubular, aumentos en hidronefrosis) y en ratones (exacerbación de lesiones de base). No se observaron signos de toxicidad renal en monos o cerdos *Minipig*.

Everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis crónica en ratas, infección del plasma y el corazón por el virus de Cocksackie en monos, infección del tracto gastrointestinal por coccidios en cerdos *Minipig*, lesiones de la piel en ratones y monos). Estos efectos se observaron generalmente a niveles de exposición sistémica dentro del intervalo terapéutico o superior, con

la excepción de los efectos en ratas, en las que aparecieron por debajo de la exposición terapéutica debido a una elevada distribución a tejidos.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se vio afectada la morfología testicular con dosis $\geq 0,5$ mg/kg, 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 hembra $\geq 0,1$ mg/kg (aproximadamente 4 % de la AUC_{0-24h} en pacientes que reciben una dosis de 10 mg diarios) provocaron aumentos en las pérdidas preimplantación.

Everolimus cruzó la placenta y causó toxicidad al feto. En ratas, Everolimus causó embrio/fototoxicidad por debajo del nivel terapéutico de exposición sistémica, lo cual se manifestó como mortalidad y reducción en el peso fetal. La incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas (por ejemplo, fisura esternal) aumentó con 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, fue evidente la embriotoxicidad con el aumento de resorciones tardías.

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de Everolimus sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debe advertirse a los pacientes que tengan precaución al conducir vehículos o utilizar máquinas si presentan fatiga durante el tratamiento con Everolimus.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad está basado en datos agrupados de 2879 pacientes tratados con Everolimus en 11 estudios clínicos, que consisten en 5 estudios Fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y 6 estudios 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, náuseas, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edema periférico, hiperglucemia, astenia, prurito, disminución de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea.

Las reacciones adversas 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 7** 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 la clasificación de órganos del sistema 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (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 7: Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida ⁶
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^{1,*}				
Trastornos de la	Anemia	Trombocitopenia	Pancitopenia	Aplasia	

sangre y el sistema linfático		Neutropenia Leucopenia Linfopenia		eritrocitaria pura	
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Hiperglucemia, Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia Hipofosfatemia Diabetes mellitus Hiperlipidemia Hipopotasemia Deshidratación Hipocalcemia			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia Cefalea		Ageusia		
Trastornos oculares		Edema palpebral	Conjuntivitis		
Trastornos cardíacos			Insuficiencia cardíaca congestiva		
Trastornos vasculares		Hemorragia ² Hipertensión	Sofocos Trombosis venosa profunda		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis ³ Epistaxis Tos	Disnea	Hemoptisis Embolismo pulmonar	Síndrome de distrés respiratorio agudo	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ⁴ Diarrea Náuseas	Vómitos Boca seca Dolor abdominal Inflamación de las mucosas Dolor bucal Dispepsia Disfagia			
Trastornos hepato biliares		Aumento de AST Aumento de ALT			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Prurito	Piel seca Trastornos en las uñas Alopecia leve Acné Eritema Onicoclasia Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Exfoliación de la piel Lesión cutánea		Angioedema*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia			

Trastornos renales y urinarios		Proteinuria* Aumento de creatinina en sangre Insuficiencia renal*	Orina diaria aumentada Insuficiencia renal aguda*		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menstruación irregular ⁵	Amenorrea ⁵		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fatiga Astenia Edema periférico	Pirexia	Dolor de pecho no cardíaco Alteración en la cicatrización de heridas		
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					Síndrome de recuerdo de la radiación, potenciación de la reacción a la radioterapia

* Ver también **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

1 Incluye todas las reacciones dentro de las infecciones e infestaciones de clasificación de sistema de órganos, incluyendo frecuentes: neumonía, infección del tracto urinario; poco frecuentes: bronquitis, herpes zoster, septicemia, absceso y casos aislados de infecciones oportunistas (por ejemplo, aspergilosis, candidiasis, NPJ/NPC y hepatitis B; y raras: miocarditis viral.

2 Incluye diferentes eventos de sangrado de los diferentes sitios no listados de forma individual.

3 Incluye muy frecuentes: neumonitis; frecuentes: enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar; y raras: hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis.

4 Incluye muy frecuentes: estomatitis; frecuentes: estomatitis aftosa, ulceración de la boca y lengua; poco frecuentes: glosodinia, glositis.

5 Frecuencia basada en la cantidad de mujeres de 10 a 55 años incluidas en los datos agrupados.

6 Reacción adversa identificada en el ámbito poscomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En estudios clínicos y notificaciones espontáneas posautorización, se ha asociado Everolimus con:

- Casos graves de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace fatal. La reactivación de infección es un efecto esperado durante períodos de inmunosupresión.
- Eventos de insuficiencia renal, algunos con desenlace fatal, y proteinuria. Se recomienda controlar la función renal (ver **PRECAUCIONES**).
- Casos de NPJ/NPC, algunos con desenlace mortal (ver **ADVERTENCIAS**).
- Casos de angioedema con y sin uso concomitante de inhibidores de ECA (ver **ADVERTENCIAS**).
- Casos de amenorrea (amenorrea secundaria y otras irregularidades menstruales).

Pacientes de edad avanzada

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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 sobredosificación se deben tomar medidas generales de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:



XILCATOR®/EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg – Comprimidos

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 30°C en su envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

PRESENTACIÓN

XILCATOR®/ EVEROLIMUS 2,5 mg: Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

XILCATOR®/ EVEROLIMUS 5 mg: Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

XILCATOR®/ EVEROLIMUS 10 mg: Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.380

Elaborado en: IDIFARMA, DESARROLLO FARMACÉUTICO, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-112205068- TUTEUR - prospectos - Certificado N59.380.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.06 19:54:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.06 19:54:38 -03:00

XILCATOR®
EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg
Comprimidos

Vía de administración oral
Venta bajo receta archivada
Industria Española

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XILCATOR® 2,5 mg** contiene: Everolimus 2,5 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Crospovidona, Hipromelosa (E-5), Estearato de magnesio y Butilhidroxitolueno (E321).

Cada comprimido de **XILCATOR® 5 mg** contiene: Everolimus 5 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Crospovidona, Hipromelosa (E-5), Estearato de magnesio y Butilhidroxitolueno (E321).

Cada comprimido de **XILCATOR® 10 mg** contiene: Everolimus 10 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Crospovidona, Hipromelosa (E-5), Estearato de magnesio y Butilhidroxitolueno (E321).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa.

Código ATC: L01XE10

INDICACIONES

Cáncer de Mama avanzado con receptores hormonales positivos

XILCATOR® está indicado para el tratamiento del Cáncer de Mama avanzado con receptores hormonales positivos, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres posmenopáusicas sin enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión de un tratamiento con un inhibidor de la aromatasas no esteroideo.

Tumores Neuroendócrinos de origen pancreático

XILCATOR® está indicado para el tratamiento de Tumores Neuroendócrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

Tumores Neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

XILCATOR® está indicado para el tratamiento de Tumores Neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar, no resecables o metastásicos, bien diferenciados (grado 1 o 2) y no funcionantes, en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

Carcinoma de Células Renales

XILCATOR® 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 (*vascular endothelial growth factor*, VEGF).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de rapamicina en los mamíferos). La mTOR es una serina-treonina quinasa clave, cuya actividad está disregulada 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 al factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Se cree que la 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 VEGF, que potencia los procesos angiogénicos del tumor. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y

proliferación de las células tumorales, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glucólisis en tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de Mama avanzado con receptores hormonales positivos

El Estudio clínico 1, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico Fase III de Everolimus + exemestano frente a placebo + exemestano, fue realizado en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado con receptores estrógenicos positivos, HER2/neu negativo con recurrencia o progresión luego de una terapia con letrozol o anastrozol. La aleatorización fue estratificada por sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa y por la presencia de metástasis viscerales. La sensibilidad a la terapia hormonal previa fue definida como (1) beneficio clínico documentado (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable ≥ 24 semanas) de al menos una terapia hormonal previa en un estadio avanzado o (2) en al menos 24 meses de terapia hormonal adyuvante previa a la recurrencia.

El criterio de valoración primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) según evaluación del investigador (radiología local). Los análisis de soporte de la SLP se basaron en una revisión radiológica central independiente.

Los criterios de valoración secundarios incluyeron sobrevida global (SG), tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de beneficio clínico, seguridad, cambio en la calidad de vida (CdV) y deterioro de ECOG PS (estado de rendimiento del *Eastern Cooperative Oncology Group*).

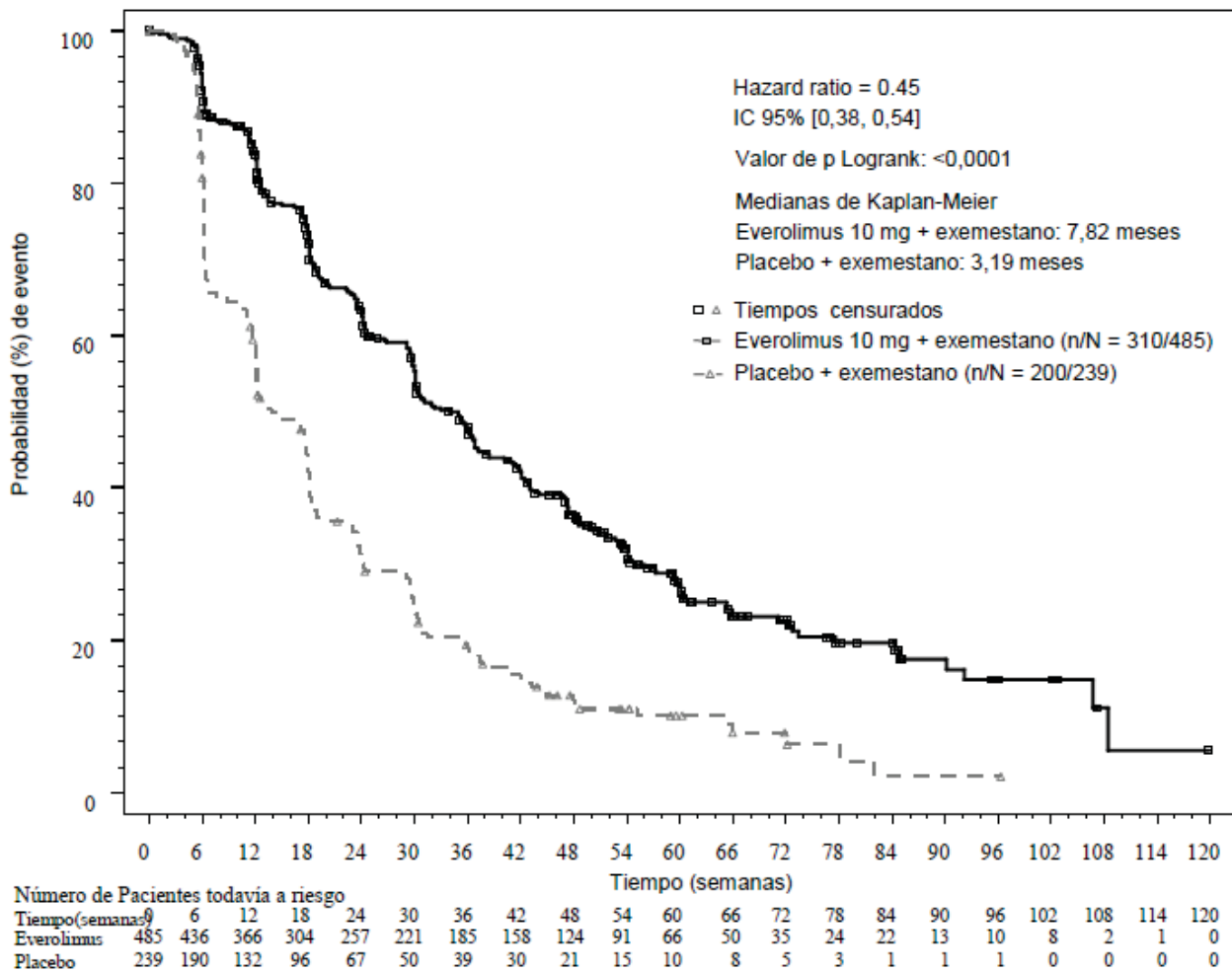
Un total de 724 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir Everolimus (10 mg/día) + exemestano (25 mg/día) (N= 485) o placebo + exemestano (25 mg/día) (N= 239). Al momento del análisis final de la SG, la mediana de duración del tratamiento con Everolimus fue 24 semanas (intervalo: 1,0- 199,1 semanas). La mediana de duración del tratamiento con exemestano fue mayor en el grupo de Everolimus + exemestano, 29,5 semanas (intervalo: 1,0-199,1), en comparación con 14,1 semanas (intervalo: 1,0- 156,0) en el grupo placebo + exemestano.

Los resultados de eficacia para el criterio de valoración primario se obtuvieron del análisis final de la SLP (ver **Tabla 1 y Figura 1**). Los pacientes en el grupo placebo + exemestano no pasaron a Everolimus en el momento de la progresión.

Tabla 1: Estudio 1 - Resultados de eficacia

Análisis	Everolimus ^a N= 485	Placebo ^a N= 239	Hazard ratio	Valor p
Mediana de sobrevida libre de progresión (meses, IC 95 %)				
Revisión radiológica del investigador	7,8 (6,9- 8,5)	3,2 (2,8- 4,1)	0,45 (0,38- 0,54)	<0,0001
Revisión radiológica independiente	11,0 (9,7- 15,0)	4,1 (2,9- 5,6)	0,38 (0,31- 0,48)	<0,0001
Mediana de sobrevida global (meses, IC 95 %)				
Mediana de sobrevida global	31,0 (28,0- 34,6)	26,6 (22,6- 33,1)	0,89 (0,73- 1,10)	0,1426
Mejor respuesta global (% , IC 95 %)				
Tasa de respuesta objetiva ^b	12,6 % (9,8- 15,9)	1,7 % (0,5- 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Tasa de beneficio clínico ^c	51,3 % (46,8- 55,9)	26,4 % (20,9- 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^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 aplica ^e El valor p se obtiene de la prueba exacta de Cochran-Mantel-Haenszel usando una versión estratificada de la prueba de permutación Cochran-Armitage.				

Figura 1: Estudio 1 – Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (revisión radiológica del investigador)



El efecto estimado del tratamiento sobre la SLP fue respaldado 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 involucrados, estado de las lesiones solo óseas al momento basal y presencia de metástasis viscerales, y en los principales subgrupos demográficos y pronósticos) se observó un efecto de tratamiento positivo con Everolimus + exemestano con un índice de riesgo (HR) estimado frente a placebo + exemestano de 0,25 a 0,60.

No se observaron diferencias en los dos grupos en el tiempo hasta el deterioro $\geq 5\%$ de las puntuaciones de dominio global y funcional de QLQ-C30

El Estudio clínico 2, Fase II aleatorizado, abierto, de tres grupos (Everolimus + exemestano, Everolimus solo y capecitabina), fue realizado en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama localmente avanzado, recurrente o metastásico, con receptores estrogénicos positivos, HER2/neu negativo con recurrencia o progresión luego de una terapia con letrozol o anastrozol.

El criterio de valoración primario fue estimar el HR de la SLP para Everolimus + exemestano frente a Everolimus solo.

El criterio de valoración secundario fue estimar el HR de la SLP para Everolimus + exemestano frente a capecitabina.

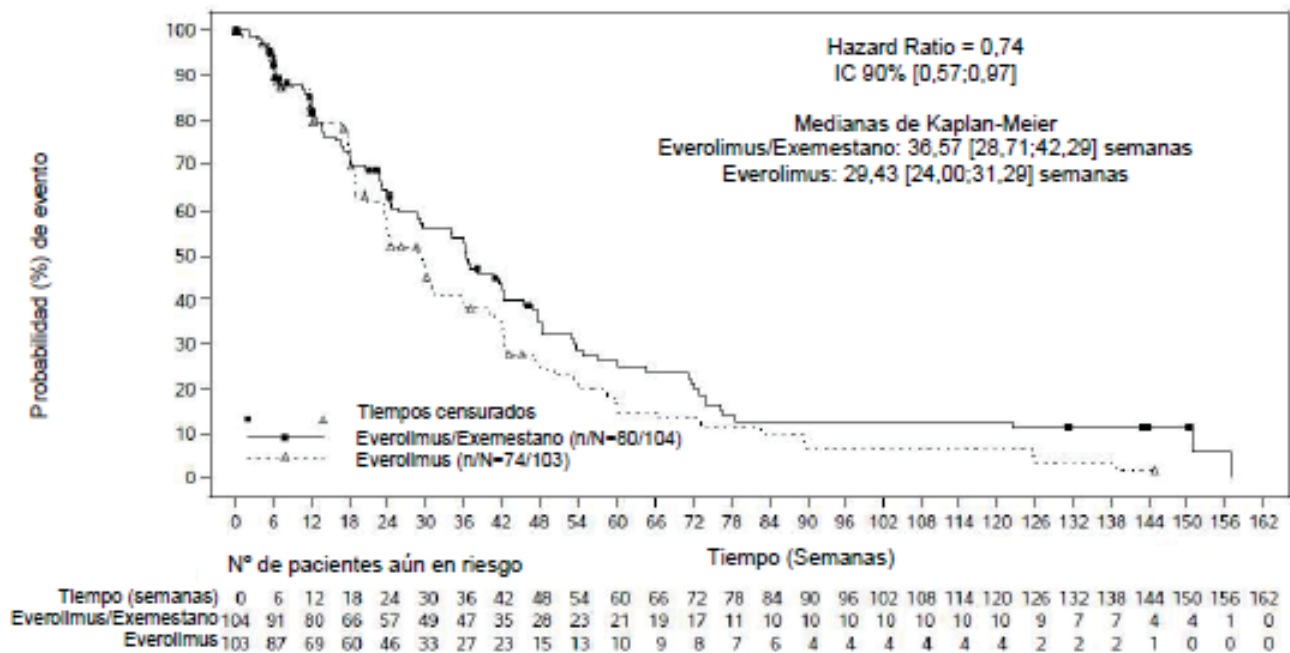
Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la evaluación de SG, TRO, tasa de beneficio clínico, seguridad, tiempo de deterioro del rendimiento ECOG, tiempo de deterioro de la CdV y satisfacción del tratamiento (TSQM). No se planificaron comparaciones estadísticas formales.

Un total de 309 pacientes fue aleatorizado en una proporción 1:1:1 a recibir Everolimus (10 mg/día) + exemestano (25 mg/día) (N= 104), Everolimus solo (10 mg/día) (N= 103) o capecitabina (1250 mg/m² 2

veces al día durante 2 semanas seguido de una semana de descanso, ciclo de 3 semanas) (N= 102). En el momento del corte, la mediana de duración del tratamiento fue 27,5 semanas (intervalo: 2,0- 165,7) en el grupo de Everolimus + exemestano, 20 semanas (intervalo: 1,3- 145,0) en el grupo de Everolimus y 26,7 semanas (intervalo: 1,4- 177,1) en el grupo de capecitabina.

El resultado del análisis final de SLP con 154 eventos de SLP observados según la evaluación del investigador local mostró un HR estimado de 0,74 (IC 90 %: 0,57- 0,97) a favor del grupo de Everolimus + exemestano en relación con el grupo de Everolimus. La mediana de SLP fue 8,4 meses (IC 90 %: 6,6- 9,7) y 6,8 meses (IC 90 %: 5,5- 7,2), respectivamente.

Figura 2: Estudio 2 – Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (revisión radiológica del investigador)



Para el criterio de valoración secundaria de SLP, el HR estimado fue 1,26 (IC 90 %: 0,96- 1,66) a favor de capecitabina sobre el grupo de Everolimus + exemestano basado en un total de 148 eventos de SLP observados.

Los resultados del criterio de valoración secundaria de SG no fueron consistentes con el criterio de valoración primario de SLP, con una tendencia favorable observada en el grupo de Everolimus solo. El HR estimado fue de 1,27 (IC 90 %: 0,95- 1,70) en comparación de la SG en el grupo de Everolimus solo en relación con el de Everolimus + exemestano. El HR estimado para la comparación de la SG en el grupo de Everolimus + exemestano en relación con el de capecitabina fue de 1,33 (IC 90 %: 0,99- 1,79).

Tumores Neuroendócrinos avanzados de origen pancreático (pNET)

El Estudio clínico 3 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 comparado con placebo de prolongación de la SLP en 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 2 y Figura 3**).

El Estudio 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 (ASS).

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por RECIST. 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 a recibir Everolimus en tratamiento abierto.

Las variables secundarias incluyeron la seguridad, la TRO, la duración de la respuesta y la 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,

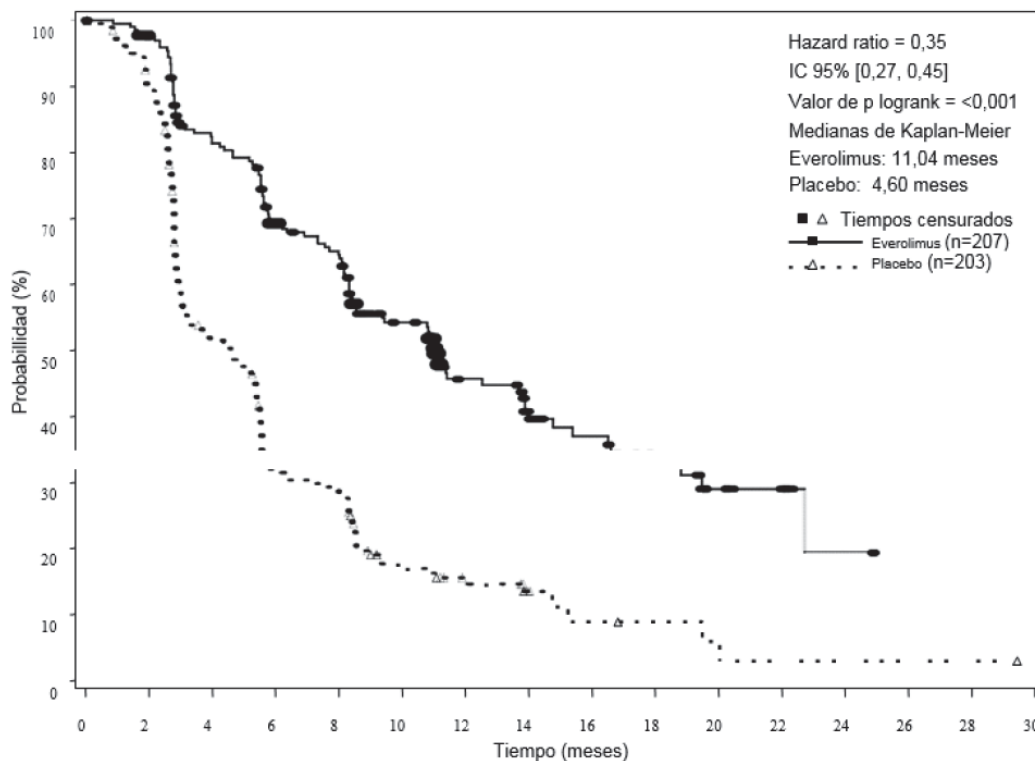
78,5 % caucásicos). El 58 % de los pacientes en ambos brazos recibieron tratamiento sistémico previo. La mediana de duración del tratamiento del estudio ciego fue de 37,8 semanas (intervalo 1,1- 129,9 semanas) para los pacientes que recibieron Everolimus y 16,1 semanas (intervalo 0,4- 147,0 semanas) 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 2: Estudio 3 – Resultados de eficacia

Población	Everolimus N= 207	Placebo N= 203	Hazard ratio (IC 95%)	Valor p
Mediana de sobrevida 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 sobrevida global (meses, IC 95 %)				
Mediana de sobrevida global	44,02 (35,61- 51,75)	37,68 (29,14- 45,77)	0,94 (0,73- 1,20)	0,300

Figura 3: Estudio 3 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (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 Neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

El Estudio clínico 4, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, Fase III de Everolimus más la MTS en comparación con placebo más MTS, se realizó en pacientes con tumores neuroendócrinos no funcionales

avanzados (NET), bien diferenciados (grado 1 o grado 2), de origen gastrointestinal o pulmonar, sin antecedentes ni síntomas activos relacionados con el síndrome carcinoide.

El criterio principal de valoración fue la SLP evaluada por RECIST según evaluación radiológica independiente. Los análisis de soporte de la SLP se basaron en la revisión del investigador local. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la SG, la tasa global de respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la seguridad, el cambio en la CdV por medio de FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) y el tiempo hasta el deterioro de PS (*Performance Status*) de la OMS.

Se aleatorizaron 302 pacientes en una proporción 2:1 para recibir Everolimus (10 mg/día) (N= 205) o placebo (N= 97). Los dos grupos de tratamiento estuvieron equilibrados en relación con los datos demográficos y las características de la enfermedad (mediana de edad 63 años [intervalo: 22- 86], 76 % eran caucásicos, y con historial de uso previo de ASS. La mediana de duración del tratamiento ciego fue 40,4 semanas para los pacientes que recibieron Everolimus y 19,6 semanas para los que recibieron placebo. Después del análisis principal de la SLP, 6 pacientes del brazo de placebo cruzaron a tratamiento abierto con Everolimus.

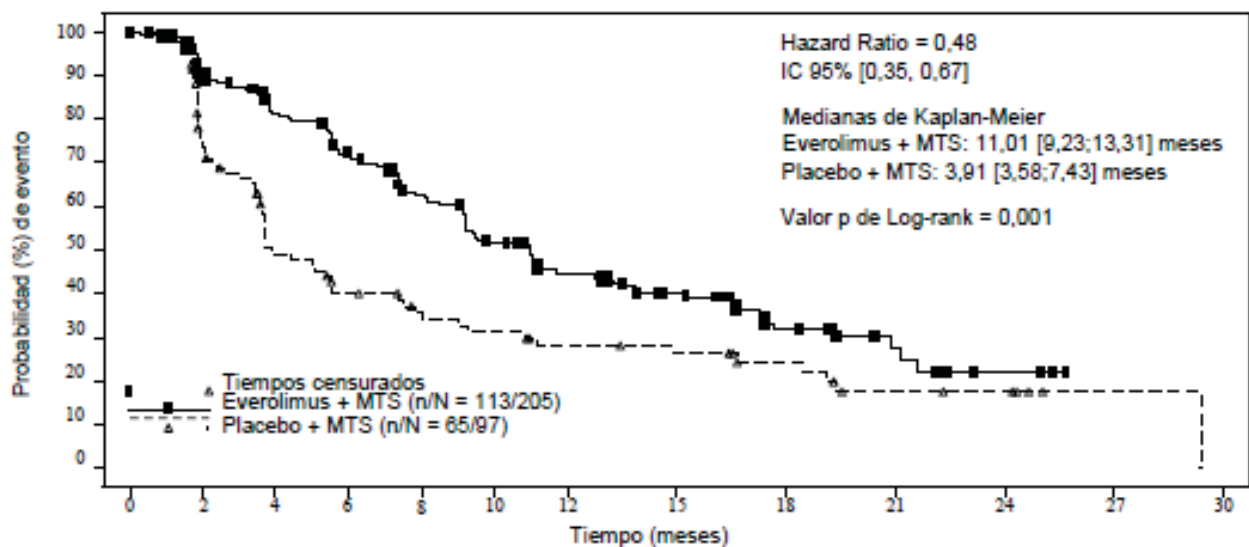
Los resultados de eficacia de la variable principal SLP (revisión radiológica independiente) se obtuvieron a partir del análisis de la SLP final (ver **Tabla 3** y **Figura 4**) Los resultados de eficacia de la SLP (revisión radiológica por el investigador) se obtuvieron a partir del análisis de la SG final (ver **Tabla 3**)

Tabla 3: Estudio 4 – Resultados de eficacia

Población	Everolimus N= 205	Placebo N= 97	Hazard ratio (IC 95 %)	Valor p ^a
Mediana de sobrevida 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)	<0,001
Revisión radiológica del investigador	14,39 (11,24- 17,97)	5,45 (3,71- 7,39)	0,40 (0,29- 0,55)	<0,001

^a El valor p unilateral se obtiene de una prueba de rango logarítmico estratificado

Figura 4: Estudio 4 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (revisión radiológica independiente)

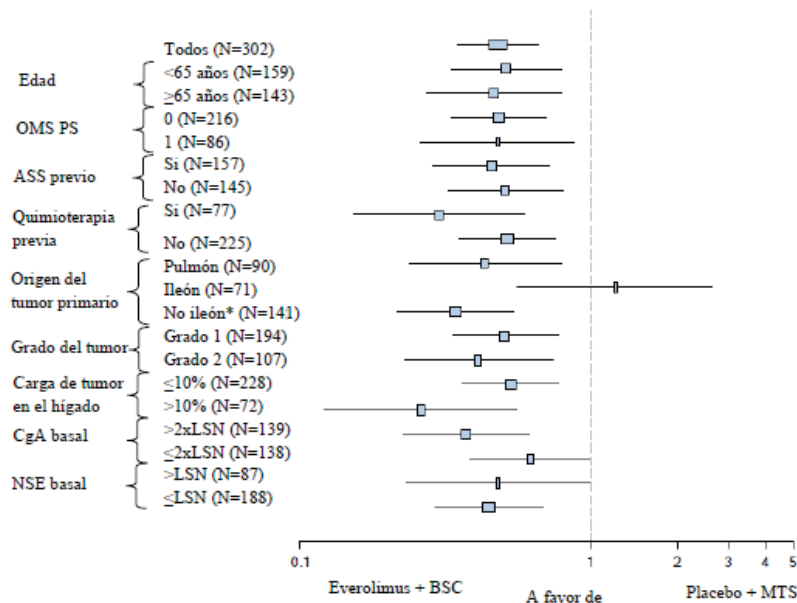


Número de pacientes aún en riesgo

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 los análisis de soporte, se observó un efecto positivo del tratamiento en todos los subgrupos, con la excepción del de pacientes con localización del tumor primario en íleon (íleon: HR= 1,22 [IC 95 %: 0,56-2,65]; no íleon: HR= 0,34 [IC 95 %: 0,22- 0,54]; pulmón: HR= 0,43 [IC 95 %: 0,24- 0,79]) (ver **Figura 5**).

Figura 5: Estudio 4 – Resultados de SLP por subgrupo de pacientes preespecificado (revisión radiológica independiente)



* No íleon: estómago, colon, recto, apéndice, ciego, duodeno, yeyuno, carcinoma de origen primario desconocido y otro origen gastrointestinal
 LSN: límite superior de la normalidad
 CgA: cromogranina A
 NSE: enolasa específica de neurona
 Índice de riesgo (IC 95 %) del modelo estratificado de Cox

El análisis final de supervivencia global (SG) no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos 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 2 grupos en términos del tiempo hasta deterioro definitivo de PS de OMS (HR=1,02; [IC 95%: 0,65, 1,61]) y el tiempo hasta deterioro definitivo en la CdV (puntuación total FACT-G HR=0,74; [IC 95%: 0,50, 1,10]).

Carcinoma de Células Renales avanzado

El estudio clínico 5 Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de Everolimus (10 mg/día) en comparación con placebo, más MTS en los 2 grupos, fue realizado en pacientes con Carcinoma de Células Renales metastásico con progresión tumoral luego del tratamiento con un VEGFR-TKI (inhibidor de tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), como sunitinib, sorafenib o ambos medicamentos. También se admitieron pacientes que habían recibido tratamiento con bevacizumab e interferón α. Se estratificó a los pacientes en grupos según el riesgo pronóstico del MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) (grupos de riesgo favorable-intermedio-bajo) y el tratamiento antineoplásico previo (1 frente a 2 VEGFR-TKI previos).

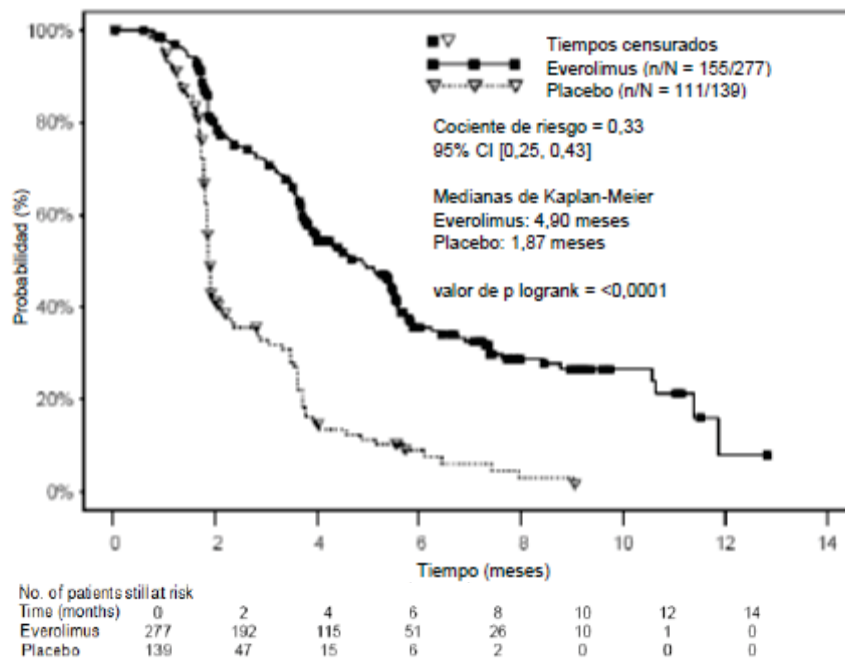
El criterio primario de valoración fue la SLP documentada según RECIST y evaluada mediante un examen centralizado, independiente y ciego. Los criterios secundarios de valoración fueron la seguridad, la TRO tumoral, la SG, los síntomas relacionados con la enfermedad y la CdV. Después de la progresión, documentada radiológicamente, el investigador pudo abrir el código de aleatorización: los pacientes en el grupo placebo pudieron recibir tratamiento abierto con Everolimus (10 mg/día). El Comité Independiente de Vigilancia de Datos recomendó la finalización de este estudio en el momento de realizar el segundo análisis interino por haberse cumplido el criterio primario de valoración.

Un total de 416 pacientes fue aleatorizado con una relación 2:1 en 2 grupos para recibir Everolimus (N= 277) o placebo (N= 139). Las características demográficas estaban bien equilibradas (edad mediana de 61 años [intervalo: 27- 85], 78 % de sexo masculino, 88 % caucásicos, tratamientos previos con VEGFR-TKI [1- 74 %, 2- 26 %]). La mediana de duración del tratamiento del estudio ciego fue 141 días (intervalo: 19- 451) para los pacientes tratados con Everolimus y 60 días (intervalo: 21-295) para los que recibieron placebo. Everolimus fue superior al placebo para el criterio primario de valoración de SLP, con una reducción estadísticamente significativa del 67 % en el riesgo de progresión o muerte (ver **Tabla 4** y **Figura 6**).

Tabla 4: Estudio 5 – Resultados de SLP

Población	N	Everolimus N= 277	Placebo N= 139	Hazard ratio (IC 95 %)	Valor p ^a
		Mediana de sobrevida sin progresión (meses, IC 95 %)			
Análisis primario					
Total (revisión central independiente y ciega)	416	4,9 (4,0- 5,5)	1,9 (1,8- 1,9)	0,33 (0,25- 0,43)	<0,0001 ^a
Análisis complementarios o de sensibilidad					
Total (revisión local del investigador)	416	5,5 (4,6- 5,8)	1,9 (1,8- 2,2)	0,32 (0,25- 0,41)	<0,0001 ^a
Puntuación pronóstica del MSKCC (revisión centralizada independiente y ciega)					
Riesgo favorable	120	5,8 (4,0- 7,4)	1,9 (1,9- 2,8)	0,31 (0,19- 0,50)	<0,0001
Riesgo intermedio	235	4,5 (3,8- 5,5)	1,8 (1,8- 1,9)	0,32 (0,22- 0,44)	<0,0001
Riesgo bajo	61	3,6 (1,9- 4,6)	1,8 (1,8- 3,6)	0,44 (0,22- 0,85)	<0,007

^a. Prueba de rango logarítmico estratificado

Figura 6: Estudio 5 – Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (revisión central independiente)


La SLP a 6 meses fue del 36 % con el tratamiento con Everolimus comparada con 9 % con placebo. Se observaron respuestas tumorales, objetivas y confirmadas en 5 pacientes (2 %) que recibieron Everolimus y en ninguno del grupo placebo. Por lo tanto, la SLP refleja lo que ocurre en la población cuya enfermedad se ha estabilizado (correspondiente al 67 % del grupo de Everolimus).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas relacionadas al tratamiento en la SG (HR: 0,87; IC: 0,65- 1,17; $p= 0,177$). El cambio a Everolimus abierto después de progresión de la enfermedad para pacientes asignados a placebo puede haber confundido la detección de cualquier posible diferencia vinculada al tratamiento en la SG.

Otros estudios

La estomatitis es la reacción adversa notificada de forma más frecuente en pacientes tratados con Everolimus. En un estudio poscomercialización de un único brazo en mujeres posmenopáusicas 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 grado ≥ 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 grado 1 fue de 18,8 % (n=16/85) y no se notificó ningún caso de estomatitis 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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

En pacientes con tumores sólidos avanzados se alcanzan las concentraciones máximas de Everolimus ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Everolimus es un sustrato y un inhibidor moderado de la glicoproteína P (PgP).

Efecto de los alimentos

En individuos sanos, las comidas con un alto contenido graso redujeron la exposición sistémica a Everolimus 10 mg (medido como AUC) en un 22 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 54 %. Las comidas ligeras en grasa redujeron el AUC en un 32 % y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 5000 ng/ml varía entre 17 % y 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 (Vd) fue de 191 l para el compartimento central y de 517 l para el compartimento periférico.

Metabolismo

Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y de la PgP. Después de la administración oral, es el principal componente en la circulación 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 fosfatidilcolínico de Everolimus. También se identificaron estos metabolitos en especies animales en los estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que el propio Everolimus. Por consiguiente, se considera que Everolimus contribuye de forma mayoritaria a la actividad farmacológica general.

Eliminación

La media del valor de *clearance* 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 de excreción específicos 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 radiactivo junto con ciclosporina, el 80 % de la radiactividad se recuperó en las heces y el 5 % en la orina. El compuesto inalterado 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 $C_{m\acute{a}x}$ es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg. La $t_{m\acute{a}x}$ se alcanza 1-2 horas después de la administración. Se observó una correlación significativa entre la $AUC_{0-\tau}$ y la concentración valle predosis en el estado estacionario.

Farmacocinética poblacional

Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Everolimus fue evaluada en 2 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, la 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 función hepática alterada diferente en comparación con individuos normales, se observó un aumento de 1,6, 3,3 y 3,6 veces en la exposición (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 dosificación 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 dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético poblacional de 170 pacientes con tumores sólidos avanzados, no se detectó una influencia significativa del *clearance* de creatinina (Clcr) (25-178 ml/min) sobre el cociente CL/F de Everolimus. La insuficiencia renal postrasplante (Clcr: 11-107 ml/min) no afectó la farmacocinética de Everolimus en pacientes trasplantados.

Pacientes de edad avanzada

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con cáncer no se detectó un efecto significativo de la edad (27- 85 años) en la depuración oral de Everolimus.

Origen étnico

La depuración oral (CL/F) es semejante en pacientes japoneses o caucásicos con diagnóstico de cáncer y función hepática similar. Según un análisis farmacocinético poblacional, el valor de CL/F es un 20 % superior, en promedio, en pacientes trasplantados de raza negra.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Para las diferentes pautas posológicas **XILCATOR®** está disponible como comprimidos de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

La dosis recomendada es de 10 mg de **XILCATOR®** 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 debido a reacciones adversas

El tratamiento de las reacciones adversas graves y/o intolerables puede precisar reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento con **XILCATOR®**. Normalmente, no es necesario un ajuste de dosis para reacciones adversas grado 1. Si se necesita una reducción de dosis, la dosis recomendada es de 5 mg al día y no debe reducirse por debajo de 5 mg diarios.

La **Tabla 5** resume las recomendaciones para el ajuste de dosis por reacciones adversas específicas (ver **ADVERTENCIAS**).

Tabla 5: Recomendaciones para el ajuste de la dosis

Reacción adversa	Gravedad ¹	Ajuste de la dosis de XILCATOR®
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 (excepto 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, dislipemia)	Grado 2	No se requiere ajuste de la 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; ≥50x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Grado 3 y 4 (<50x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg al día.
Neutropenia	Grado 2 (≥1x10 ⁹ /l)	No se requiere ajuste de la dosis.
	Grado 3 (<1; ≥0,5x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤2 (≥1x10 ⁹ /l). Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Grado 4 (<0,5x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a grado ≤2 (≥1x10 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 (≥1,25x10 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 eventos adversos (CTCAE) v3.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con 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) – **XILCATOR®** solo 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.

Pacientes pediátricos

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

Modo de administración

XILCATOR® debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con o sin alimentos. Los comprimidos de **XILCATOR®** deben tragarse enteros con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de la clase farmacológica 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 **REACCIONES ADVERSAS**). Algunos casos fueron graves y, en raras ocasiones, con desenlace mortal. Se debe considerar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en aquellos en que se han descartado causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no médicas mediante 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 de éste.

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 a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, virales o por protozoos, incluyendo infecciones causadas por patógenos oportunistas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En pacientes tratados con Everolimus se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas como aspergilosis, candidiasis o NPJ/NPC e infecciones virales incluyendo reactivación de hepatitis B. Algunas de estas infecciones han sido graves (por ejemplo, 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 asociado a Everolimus.

Las infecciones preexistentes deben tratarse adecuadamente y haberse curado completamente antes de iniciar el tratamiento con Everolimus. Durante el tratamiento con Everolimus, debe evaluarse la aparición de signos y síntomas de infección: si se diagnostica una infección, se debe establecer el tratamiento adecuado rápidamente y considerar la posibilidad de interrupción del tratamiento con Everolimus.

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

Se han notificado casos de NPJ/NPC, algunos con desenlace fatal, 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 **CONTRAINDICACIONES**), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, anafilaxia, disnea, sofocos, dolor en el pecho o angioedema (por ejemplo, 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 utilizan de forma concomitante un inhibidor de la ECA (por ejemplo, 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 **PRECAUCIONES**).

Estomatitis

La estomatitis, incluyendo úlceras en la boca y mucositis bucal, es la reacción adversa notificada de forma más frecuente en pacientes tratados con Everolimus (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La estomatitis aparece principalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Un estudio de un único brazo en pacientes con Cáncer de Mama de la posmenopausia 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 **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). 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 **PRECAUCIONES- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Tumores carcinoides funcionantes

En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con tumores carcinoides funcionantes, se comparó Everolimus más octreotide de depósito con placebo más octreotide de depósito. El estudio no alcanzó la variable principal de eficacia (SLP) y el análisis intermedio de SG favoreció numéricamente al brazo de placebo más octreotide de depósito. Por lo tanto, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Everolimus en pacientes con tumores carcinoides funcionantes.

Factores pronósticos en tumores neuroendócrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

En pacientes con tumores neuroendócrinos gastrointestinales o pulmonares no funcionantes y con factores pronósticos basales buenos, por ejemplo, tumor primario con origen en el íleon 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 íleon.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

La alteración en la cicatrización de heridas en un efecto de la clase farmacológica de los derivados de rapamicina, incluyendo Everolimus. Por lo tanto, deberá tenerse precaución con el uso de Everolimus en el período periquirúrgico.

Complicaciones de la radioterapia

Se han notificado reacciones graves e intensas a la radiación (tales como esofagitis por radiación, neumonitis por radiación y daño cutáneo por radiación), incluyendo casos mortales, cuando se tomó Everolimus durante la radioterapia o poco tiempo después. Por lo tanto, se debe tener precaución debido a

la potenciación de la toxicidad de la radioterapia, en pacientes que tomen Everolimus con una estrecha relación temporal con la radioterapia.

Además, se ha notificado el síndrome de recuerdo de la radiación (SRR) en pacientes tratados con Everolimus que han recibido radioterapia en el pasado. En caso de aparición del SRR, se debe considerar la interrupción o la finalización del tratamiento con Everolimus.

Lactosa

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

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Deberá evitarse la administración conjunta con inhibidores e inductores de CYP3A4 y/o de la bomba de flujo de varios fármacos, la 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.

El tratamiento concomitante con inhibidores *potentes* de CYP3A4 supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de Everolimus. 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 (por ejemplo, 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 el prospecto del sustrato de CYP3A4 administrado por vía oral.

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 6** 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 6: Efectos de otros principios activos sobre Everolimus

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/C _{máx} de Everolimus Proporción media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración concomitante
Inhibidores <i>potentes</i> de CYP3A4/PgP		
Ketoconazol	AUC ↑ 15,3 veces (intervalo 11,2- 22,5) C _{máx} ↑ 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 _{máx} ↑ 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 período 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.
Imatinib	AUC ↑ 3,7 veces C _{máx} ↑ 2,2 veces	
Verapamilo	AUC ↑ 3,5 veces (intervalo 2,2- 6,3) C _{máx} ↑ 2,3 veces (intervalo 1,3 - 3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑ 2,7 veces (intervalo 1,5- 4,7) C _{máx} ↑ 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.	
Jugo de pomelo u otros alimentos que afectan a CYP3A4/PgP	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente).	Deberá evitarse el uso concomitante.
Inductores potentes y moderados de CYP3A4		
Rifampicina	AUC ↓ 63 % (intervalo 0- 80 %) C _{máx} ↓ 58 % (intervalo 10- 70%)	Evitar el uso concomitante 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 período 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 concomitante.
Dexametasona	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína		
Efavirenz, nevirapina		
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 que pueden alterar su concentración plasmática por Everolimus

En base a los resultados *in vitro*, las concentraciones sistémicas obtenidas después de dosis orales de 10 mg hacen poco probable la inhibición de PgP, CYP3A4 y CYP2D6. Sin embargo, no puede descartarse la

inhibición de CYP3A4 y de PgP en el intestino. Un estudio de interacción en individuos sanos demostró que la coadministración de una dosis oral de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A, con Everolimus resultó en aumentos del 25 % en la $C_{m\acute{a}x}$ y 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.

La administración concomitante de Everolimus y octreotide de depósito aumentó la $C_{mín}$ de octreotide 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 neuroendócrinos avanzados.

La administración conjunta de Everolimus y exemestano aumentó la $C_{mín}$ y la C_{2h} de exemestano en 45 % y 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 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 (por ejemplo, ramipril) pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema.

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. 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 con radioterapia

Se ha notificado una potenciación de la toxicidad del tratamiento con radioterapia en pacientes tratados con Everolimus (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**)

Pruebas de laboratorio y controles

Función renal

Se han notificado casos de elevaciones de creatinina sérica, normalmente leves, y proteinuria (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda controlar la función renal, incluyendo la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteínas en orina o de creatinina sérica antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Glucosa en sangre

Se ha notificado hiperglucemia (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Se recomienda un control más frecuente cuando Everolimus se administra de forma concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hiperglucemia. Si es posible, la glucemia debe estar perfectamente regulada antes de instaurar un tratamiento con Everolimus en el paciente.

Lípidos en sangre

Se ha notificado dislipemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Se recomienda el monitoreo de colesterol y los triglicéridos en sangre antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo, así como un tratamiento médico adecuado.

Parámetros hematológicos

Se ha notificado disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda el control del hemograma completo antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el mismo.

Poblaciones especiales

Pacientes con 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 **FARMACOCINÉTICA**).

Solo se recomienda el uso de Everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) si el beneficio potencial supera el riesgo (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**). 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.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo (por ejemplo, métodos de control de la natalidad hormonales sin estrógeno orales, inyectables, o implantes, anticonceptivos basados en progesterona, histerectomía, ligadura de trompas, abstinencia completa, métodos de barrera, dispositivos intrauterinos [DIU] y/o esterilización femenina/masculina) durante el tratamiento con Everolimus y en las 8 semanas siguientes a la finalización. No se debe prohibir a los pacientes varones intentar tener hijos.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Everolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad reproductiva incluyendo embriotoxicidad y fetotoxicidad (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

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 en la leche (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Por tanto, las mujeres que toman Everolimus no deberán amamantar durante el tratamiento y durante las 2 semanas después de la última dosis.

Fertilidad

Se desconoce el potencial de Everolimus para causar esterilidad en hombres y mujeres, sin embargo, en pacientes mujeres se ha observado irregularidades menstruales como amenorrea secundaria y desequilibrio asociado a la hormona luteinizante (LH)/hormona estimulante del folículo (FSH). En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina y femenina pueden verse comprometidas por el tratamiento con Everolimus (ver **Datos preclínicos de seguridad**).

Datos preclínicos de seguridad

La toxicidad preclínica de Everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos de raza *Minipig*, monos y conejos. Los principales órganos diana fueron los sistemas reproductores femenino y masculino (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 exócrinas en monos y cerdos *Minipig*, 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 lipofuscina relacionada con la edad en el epitelio tubular, aumentos en hidronefrosis) y en ratones (exacerbación de lesiones de base). No se observaron signos de toxicidad renal en monos o cerdos *Minipig*.

Everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis crónica en ratas, infección del plasma y el corazón por el virus de Cocksackie en monos, infección del tracto gastrointestinal por coccidios en cerdos *Minipig*, lesiones de la piel en ratones y monos). Estos efectos se observaron generalmente a niveles de exposición sistémica dentro del intervalo terapéutico o superior, con

la excepción de los efectos en ratas, en las que aparecieron por debajo de la exposición terapéutica debido a una elevada distribución a tejidos.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se vio afectada la morfología testicular con dosis $\geq 0,5$ mg/kg, 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 hembra $\geq 0,1$ mg/kg (aproximadamente 4 % de la AUC_{0-24h} en pacientes que reciben una dosis de 10 mg diarios) provocaron aumentos en las pérdidas preimplantación.

Everolimus cruzó la placenta y causó toxicidad al feto. En ratas, Everolimus causó embrio/fototoxicidad por debajo del nivel terapéutico de exposición sistémica, lo cual se manifestó como mortalidad y reducción en el peso fetal. La incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas (por ejemplo, fisura esternal) aumentó con 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, fue evidente la embriotoxicidad con el aumento de resorciones tardías.

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de Everolimus sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debe advertirse a los pacientes que tengan precaución al conducir vehículos o utilizar máquinas si presentan fatiga durante el tratamiento con Everolimus.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad está basado en datos agrupados de 2879 pacientes tratados con Everolimus en 11 estudios clínicos, que consisten en 5 estudios Fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y 6 estudios 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, náuseas, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, edema periférico, hiperglucemia, astenia, prurito, disminución de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea.

Las reacciones adversas 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 7** 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 la clasificación de órganos del sistema 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (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 7: Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida ⁶
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^{1,*}				
Trastornos de la	Anemia	Trombocitopenia	Pancitopenia	Aplasia	

sangre y el sistema linfático		Neutropenia Leucopenia Linfopenia		eritrocitaria pura	
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Hiperglucemia, Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia Hipofosfatemia Diabetes mellitus Hiperlipidemia Hipopotasemia Deshidratación Hipocalcemia			
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia Cefalea		Ageusia		
Trastornos oculares		Edema palpebral	Conjuntivitis		
Trastornos cardíacos			Insuficiencia cardíaca congestiva		
Trastornos vasculares		Hemorragia ² Hipertensión	Sofocos Trombosis venosa profunda		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis ³ Epistaxis Tos	Disnea	Hemoptisis Embolismo pulmonar	Síndrome de distrés respiratorio agudo	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ⁴ Diarrea Náuseas	Vómitos Boca seca Dolor abdominal Inflamación de las mucosas Dolor bucal Dispepsia Disfagia			
Trastornos hepato biliares		Aumento de AST Aumento de ALT			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Prurito	Piel seca Trastornos en las uñas Alopecia leve Acné Eritema Onicoclasia Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Exfoliación de la piel Lesión cutánea		Angioedema*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia			

Trastornos renales y urinarios		Proteinuria* Aumento de creatinina en sangre Insuficiencia renal*	Orina diaria aumentada Insuficiencia renal aguda*		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menstruación irregular ⁵	Amenorrea ⁵		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fatiga Astenia Edema periférico	Pirexia	Dolor de pecho no cardíaco Alteración en la cicatrización de heridas		
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					Síndrome de recuerdo de la radiación, potenciación de la reacción a la radioterapia

* Ver también **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

1 Incluye todas las reacciones dentro de las infecciones e infestaciones de clasificación de sistema de órganos, incluyendo frecuentes: neumonía, infección del tracto urinario; poco frecuentes: bronquitis, herpes zoster, septicemia, absceso y casos aislados de infecciones oportunistas (por ejemplo, aspergilosis, candidiasis, NPJ/NPC y hepatitis B; y raras: miocarditis viral.

2 Incluye diferentes eventos de sangrado de los diferentes sitios no listados de forma individual.

3 Incluye muy frecuentes: neumonitis; frecuentes: enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar; y raras: hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis.

4 Incluye muy frecuentes: estomatitis; frecuentes: estomatitis aftosa, ulceración de la boca y lengua; poco frecuentes: glosodinia, glositis.

5 Frecuencia basada en la cantidad de mujeres de 10 a 55 años incluidas en los datos agrupados.

6 Reacción adversa identificada en el ámbito poscomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En estudios clínicos y notificaciones espontáneas posautorización, se ha asociado Everolimus con:

- Casos graves de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace fatal. La reactivación de infección es un efecto esperado durante períodos de inmunosupresión.
- Eventos de insuficiencia renal, algunos con desenlace fatal, y proteinuria. Se recomienda controlar la función renal (ver **PRECAUCIONES**).
- Casos de NPJ/NPC, algunos con desenlace mortal (ver **ADVERTENCIAS**).
- Casos de angioedema con y sin uso concomitante de inhibidores de ECA (ver **ADVERTENCIAS**).
- Casos de amenorrea (amenorrea secundaria y otras irregularidades menstruales).

Pacientes de edad avanzada

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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 sobredosificación se deben tomar medidas generales de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:



XILCATOR®/EVEROLIMUS 2,5 mg, 5 mg y 10 mg – Comprimidos

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 30°C en su envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

PRESENTACIÓN

XILCATOR®/ EVEROLIMUS 2,5 mg: Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

XILCATOR®/ EVEROLIMUS 5 mg: Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

XILCATOR®/ EVEROLIMUS 10 mg: Envases conteniendo 30 y 90 comprimidos.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.380

Elaborado en: IDIFARMA, DESARROLLO FARMACÉUTICO, S.L., Polígono Mocholi. C/ Noain 1, Noain, Navarra, España.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-112205068- TUTEUR - prospectos - Certificado N59.380.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.06 19:54:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.06 19:54:38 -03:00