



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

EVEROLIMUS

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Inhibidores de la proteína quinasa. Inhibidores de la quinasa de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR).

Código ATC: L01EG02.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

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

3.2. 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 PgP.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Efecto de la comida

La comida no tuvo un efecto evidente sobre el perfil concentración-tiempo de la fase posterior a la absorción de everolimus.

Distribución

La relación sangre-plasma de everolimus, que es dependiente de la concentración en el intervalo de 5 a 5000 ng/mL es de 17% a 73%. En pacientes con cáncer tratados con 10 mg/día de everolimus, aproximadamente el 20% de la concentración de everolimus en sangre total está retenida en el plasma.

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 74% tanto en individuos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (V_d) fue de 191 L para el compartimento central y de 517 L para el compartimento periférico.

Biotransformación

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

Eliminación

La media del valor de aclaramiento oral (CL/F) de everolimus después de la administración de 10 mg diarios en pacientes con tumores sólidos avanzados fue de 24,5 L/h. La vida media de eliminación de everolimus es de aproximadamente 30 horas.

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

Farmacocinética en el estado estacionario

Después de la administración de everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados, el $AUC_{0-\tau}$ en el estado estacionario fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 5 a 10 mg diarios. Se alcanzó el estado estacionario a las dos semanas. La C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg.

La T_{max} se alcanza 1 - 2 horas después de la dosis. Se observó una correlación significativa entre la $AUC_{0-\tau}$ y la concentración valle pre-dosis en el estado estacionario.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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

Everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis crónica en ratas, infección en el plasma y el corazón por el virus de Cocksackie en monos, infección del tracto gastrointestinal por coccidios en mini pigs, observaron generalmente a unos niveles de exposición sistémica dentro del intervalo de la exposición terapéutica o superior, con la excepción de los efectos en ratas, que aparecieron por debajo de la exposición terapéutica debido a una elevada distribución a tejidos.

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

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

En ratas, everolimus causó embrio/fetotoxicidad a la exposición sistémica por debajo del nivel terapéutico. Esto se manifestó como mortalidad y reducción en el peso fetal. La incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas (p.ej. fisura esternal) aumentó a 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, fue evidente la embriotoxicidad en un aumento de resorciones tardías.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

4. INDICACIONES

Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con alotrasplante de riñón o de corazón, asociado a la terapia con ciclosporina y corticoesteroides.

Profilaxis de rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, debe utilizarse en asociación con el tacrolimus y con corticoesteroides

Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales en estado avanzado.

Tratamiento de los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático.

Tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasas, después de la terapia endocrina previa.

Tratamiento de los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa asociada a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.

Tratamiento de los pacientes con tumores neuroendocrinos (NET) progresivos, no funcionales de origen gastrointestinal o pulmonar, con enfermedad no resecable, localmente avanzada o metastásica.

Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET).

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

0,75 mg dos veces al día, inmediatamente luego del trasplante.

Debe iniciarse la medicación aproximadamente a las 4 semanas después del trasplante a dosis de 1,0 mg cada 12 horas de everolimus, concomitantemente con tacrolimus y corticoesteroides. Los pacientes que reciben everolimus pueden requerir ajustes en la dosis según las concentraciones sanguíneas alcanzadas, tolerabilidad, respuesta individual, cambio en la medicación concomitante y situación clínica. Los ajustes de dosis pueden realizarse a intervalos de 4 - 5 días.

10 mg/día. Si se necesita una reducción de la dosis, la dosis recomendada es de 5 mg/día.

Niños de 3 años y adultos

Área de superficie corporal (ASC)	Dosis de inicio diaria
$\leq 1,2 \text{ m}^2$	2,5 mg
1,3 a $2,1 \text{ m}^2$	5 mg
$\geq 2,2 \text{ m}^2$	7,5 mg



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.2. Dosis máxima

3 mg /día en la indicación: Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con alotrasplante de riñón o de corazón, asociado a la terapia con ciclosporina y corticoesteroides.

Para las otras indicaciones la dosis máxima es: 10 mg al día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se precisan ajustes de dosis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con la función hepática alterada, se deberá monitorizar estrechamente las concentraciones valle de everolimus en sangre total. En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación de Child-Pugh A), deberá reducirse la dosis a aproximadamente dos tercios de la dosis normal, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación de Child-Pugh B) deberá reducirse la dosis a aproximadamente la mitad de la dosis normal y en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación de Child-Pugh C) a aproximadamente un tercio de la dosis normal. Las posteriores titulaciones de la dosis deberán estar basadas en la monitorización terapéutica del fármaco.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada. Aunque los datos sean escasos, no existe diferencia aparente en la farmacocinética de everolimus en pacientes $\geq 65 - 70$ años.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se dispone de datos suficientes en niños y adolescentes para recomendar el uso de everolimus en trasplante renal y no se puede recomendar una posología. Everolimus no se debe utilizar en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Everolimus debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con comida o bien sin comida. Deben tragarse enteros, con un vaso de agua. No deben masticarse ni triturarse.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infecciones (víricas, bacterianas y fúngicas), infección de las vías altas y bajas del tracto respiratorio y del pulmón (incluyendo neumonía), infecciones del tracto urinario.

Frecuentes: Sepsis, infección de la herida.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Frecuentes: Tumores malignos o no especificados, neoplasias de la piel malignas y no especificadas.

Poco frecuentes: Linfomas/alteraciones linfoproliferativas postrasplante (ALPT).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Anemia, leucocitosis, anemia/eritropenia, trombocitopenia.

Frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia, pancitopenia, microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica /síndrome hemolítico urémico).

Poco frecuentes: Pancitopenia.

Raras: Aplasia pura de glóbulos rojos.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia.

Frecuentes: Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipemia, hipopotasemia, deshidratación, hipocalcemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Disgeusia, cefalea.

Frecuentes: Insomnio.

Poco frecuentes: Ageusia.

Trastornos oculares

Frecuentes: Edema palpebral.

Poco frecuentes: Conjuntivitis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hemorragia, hipertensión, linfedema.

Poco frecuentes: Enrojecimiento, trombosis venosa profunda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Neumonitis, epistaxis, tos.

Frecuentes: Disnea.

Poco frecuentes: Hemoptisis, embolismo pulmonar.

Raras: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estomatitis, diarrea, náusea.

Frecuentes: Vómitos, sequedad en la boca, dolor abdominal, inflamación de las mucosas, dolor bucal, dispepsia, disfagia, constipación.

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción, prurito.

Frecuentes: Sequedad de la piel, alteración de las uñas, alopecia leve, acné, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, exfoliación de la piel, lesión cutánea.

Raras: Angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Proteinuria, aumento de creatinina en sangre, insuficiencia renal.

Poco frecuentes: Aumento de la orina durante el día, insuficiencia renal aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Menstruación irregular.

Poco frecuentes: Amenorrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga, astenia, edema periférico.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuentes: Pirexia.

Poco frecuentes: Dolor en el pecho no cardíaco, alteración en la cicatrización de heridas.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Disminución de peso, hiperlipidemia, hiperglicemia, elevación de creatinina, proteinuria, elevación de ácido úrico, hipocalemia.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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.

A continuación, se detallan las interacciones conocidas y teóricas con inhibidores e inductores seleccionados de CYP3A4 y de PgP:

No se recomienda el tratamiento concomitante de everolimus y de inhibidores potentes, como: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, concentración de everolimus, claritromicina, nefazodona, ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, ya que se espera un aumento importante en la concentración de everolimus.

Deberá tenerse precaución durante la administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP como: eritromicina, imatinib, verapamilo, ciclosporina oral, fluconazol, diltiazem, droneradona, amprenavir, fosamprenavir y, zumo de toronja.

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 de everolimus con un estrecho control de las reacciones adversas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Si se interrumpe el tratamiento con un inhibidor moderado, se debe considerar un periodo de lavado de al menos 2 a 3 días (tiempo medio de eliminación para los inhibidores moderados más utilizados) antes de que la dosis de everolimus vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración concomitante.

Se debe evitar el uso conjunto de inductores potentes de CYP3A4, tales como: rifampicina, dexametasona, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz, nevirapina. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inductor potente de CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de everolimus de 10 mg al día a 20 mg al día utilizando aumentos de dosis de 5 mg o menos aplicados en el día 4 y 8 tras el inicio del inductor. Esta dosis de everolimus se predice para ajustar el AUC al intervalo observado sin inductores. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento con un inductor, se debe considerar un periodo de lavado de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desaparición de la inducción enzimática) antes de que la dosis de everolimus vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta.

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

No se deben utilizar los preparados que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) durante el tratamiento con everolimus.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En pacientes con insuficiencia hepática deben ajustarse las dosis según el funcionalismo hepático.

Precaución en pacientes con antecedentes de hiperlipemia, diabetes. Control sanguíneo periódico de función renal, glicemia, función hepática, proteínas en orina, colesterol, triglicéridos y hemograma completo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar everolimus con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si fuera necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, reduzca la dosis diaria de everolimus en un 50% aproximadamente.

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4. Los pacientes que estén recibiendo también inductores potentes del CYP3A4 (por ej. fármacos antiepilépticos inductores de enzimas) pueden necesitar una dosis mayor de everolimus para lograr concentraciones mínimas entre 5 y 15 ng/L.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El tratamiento de las reacciones adversas sospechadas graves y/o no tolerables puede precisar una modificación de la dosis. Puede reducirse la dosis de everolimus o bien interrumpir el tratamiento de forma temporal (p.ej. durante una semana) y reiniciarlo posteriormente a la dosis de 5 mg diarios.

Durante el tratamiento con everolimus deberá evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas y el contacto estrecho con personas que hayan recibido tales vacunas.

Deberá tenerse precaución con el uso de everolimus en el periodo peri-quirúrgico.

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido everolimus. En pacientes tratados con everolimus se ha notificado neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial) de forma frecuente. Algunos casos fueron graves y, en raras ocasiones, con desenlace mortal. Debe considerarse un diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en aquellos en que se han descartado causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no médicas mediante las pruebas adecuadas.

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

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

En pacientes tratados con everolimus la estomatitis, incluyendo úlceras en la boca y mucositis bucal es la reacción adversa notificada de forma más frecuente. La estomatitis aparece principalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento. 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.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En pacientes tratados con everolimus se han observado casos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace fatal.

Everolimus deberá suspenderse durante al menos una semana antes de una cirugía programada. No deberá administrarse durante al menos las dos semanas siguientes a una cirugía mayor y hasta que se confirme una cicatrización adecuada. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento tras la resolución de complicaciones de la cicatrización de la herida quirúrgica.

Se han notificado reacciones severas a la radiación (como esofagitis, neumonitis y lesión cutánea por radiación) cuando se administró everolimus durante la radioterapia o justo después de la misma. Por lo tanto, se debe tener cuidado en los pacientes que reciban everolimus en estrecha relación temporal con la radioterapia.

Además, se ha notificado síndrome de hipersensibilización por irradiación (radiation recall syndrome) en pacientes tratados con everolimus que anteriormente se habían sometido a radioterapia.

8.2. Embarazo

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

No se recomienda el uso de everolimus durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si everolimus se excreta en la leche materna. Sin embargo, en ratas, everolimus y/o sus metabolitos se excretan rápidamente a la leche. Por tanto, las mujeres que toman everolimus no deberán amamantar.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Se desconoce el potencial de everolimus para causar infertilidad en pacientes hombres y mujeres, sin embargo, en pacientes mujeres se ha observado amenorrea (amenorrea secundaria y otras irregularidades menstruales) y un desequilibrio asociado de hormona luteinizante (LH)/hormona estimulante del folículo (FSH). En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida por el tratamiento con everolimus.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

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

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La experiencia con sobredosis notificada en humanos es muy limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una tolerabilidad aguda aceptable.

10.2. Tratamiento

En todos los casos de sobredosis deberán iniciarse medidas de soporte generales.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo 2023