

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponde exactamente al indicado por su médico.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lysenda comprimido 5 mg, Lysenda comprimidos 10 mg

2. COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene:

Everolimus 5 mg

Excipientes c.s.: Butilhidroxitolueno, Hipromelosa, Lactosa anhidra, Lactosa monohidrato, Crospovidona, Estearato de magnesio.

Cada comprimido contiene:

Everolimus 10 mg

Excipientes c.s.: Butilhidroxitolueno, Hipromelosa, Lactosa anhidra, Lactosa monohidrato, Crospovidona, Estearato de magnesio.

3. CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidores de proteínas Kinasas. Otros agentes antineoplásicos.

4. INDICACIONES:

Este medicamento está indicado para:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

5. CONTRAINDICACIONES:

- Si es alérgico al Everolimus, a sustancias relacionadas como sirolimus o temsirolimus, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 2). Si cree que puede ser alérgico, consulte con su médico.

6. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Antes de iniciar el tratamiento con Lysenda, informe a su médico si:

- Si tiene algún problema con su hígado o si alguna vez ha tenido alguna enfermedad que pueda haber afectado su hígado. Si este es el caso, es posible que su médico necesite prescribir una dosis diferente de Lysenda.
- Si tiene diabetes (alto nivel de azúcar en la sangre). Lysenda puede aumentar los niveles de azúcar en la sangre y empeorar la diabetes mellitus. Esto puede dar lugar a la necesidad de terapia con insulina y/o antidiabético oral. Dígale a su médico si siente exceso de sed o aumenta la frecuencia de la micción.
- Si necesita recibir una vacuna mientras toma Lysenda.
- Si tiene colesterol alto. Lysenda puede elevar el colesterol y / o otras grasas en la sangre.
- Si ha tenido una cirugía mayor reciente, o si aún tiene una herida no cicatrizada después de la cirugía. Lysenda puede aumentar el riesgo de problemas con la cicatrización de heridas.
- Si tiene una infección. Puede ser necesario tratar su infección antes de comenzar Lysenda.
- Si ha tenido previamente hepatitis B, ya que puede reactivarse durante el tratamiento con Lysenda (ver sección "reacciones adversas")

Lysenda también puede:

- Debilitar su sistema inmunológico. Por lo tanto, usted puede estar en riesgo de contraer una infección mientras está tomando Lysenda.
- Afectar su función renal. Por lo tanto, su médico supervisará su función renal mientras está tomando Lysenda.
- Causa falta de aliento, tos y fiebre.

Informe a su médico si experimenta estos síntomas.

Usted tendrá análisis de sangre regulares durante el tratamiento. Estos verificarán la cantidad de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) en su cuerpo para ver si Lysenda está teniendo un efecto no deseado en estas células. También se realizarán análisis de sangre para verificar la función renal (nivel de creatinina) y la función hepática (nivel de transaminasas) y los niveles de azúcar en sangre y colesterol. Esto se debe a que también pueden verse afectados por Lysenda.

Niños y adolescentes

El uso pediátrico de everolimus está recomendado para pacientes con CET asociado a ASCG que no requieran tratamiento quirúrgico inmediato. No se han confirmado la seguridad ni la eficacia de everolimus en pacientes pediátricos con angiomiolipoma renal y CET en ausencia de ASCG ni en pacientes pediátricos con cáncer.

La seguridad de everolimus en pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG se demostró en dos ensayos clínicos.

Pacientes geriátricos (mayores a 65 años)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

En la base de datos de seguridad agrupados correspondiente a los estudios oncológicos, el 37% de los pacientes tratados con everolimus tenían más de 65 años.

El porcentaje de pacientes oncológicos que presentaron una RA que obligó a suspender definitivamente el tratamiento con everolimus fue mayor entre los pacientes mayores de 65 años (20% frente al 13%). Las RA más frecuentes ($\geq 1/100$) que obligaron a suspender definitivamente el tratamiento fueron la neumonitis (incluida la enfermedad pulmonar intersticial), la estomatitis, la fatiga y la disnea.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El embarazo

Lysenda podría dañar al bebé en gestación y no se recomienda durante el embarazo. Dígale a su médico si está embarazada o piensa que puede estar embarazada. Su médico discutirá con usted si debe tomar este medicamento durante su embarazo.

Las mujeres que potencialmente podrían quedar embarazadas deben usar anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, cree que puede haber quedado embarazada, consulte a su médico antes de tomar Lysenda.

Lactancia

No se sabe si el everolimus se elimina en la leche humana. No se han descrito casos de exposición al everolimus durante la lactancia en seres humanos. Sin embargo, en los estudios con ratas se observó que el everolimus y sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche materna y alcanzaban una concentración 3,5 veces superior a la observada en el suero materno.

En consecuencia, las mujeres tratadas con everolimus no deben amamantar durante el tratamiento ni en las 2 semanas posteriores a la última dosis.

La fertilidad femenina

La ausencia de períodos menstruales (amenorrea) se ha observado en algunas mujeres que recibieron Lysenda. En pacientes tratadas con everolimus se han observado irregularidades menstruales, amenorrea secundaria y un desequilibrio asociado entre la lutropina u hormona luteinizante (LH) y la folitropina y la hormona foliculoestimulante (FSH).

Lysenda puede tener un impacto en la fertilidad femenina. Hable con su médico si desea tener hijos.

La fertilidad masculina

Lysenda puede afectar la fertilidad masculina. Hable con su médico si desea tener un hijo. En varones tratados con everolimus se han observado valores sanguíneos elevados de FSH y LH, valores sanguíneos disminuidos de testosterona y azoospermia.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente inusualmente cansado (la fatiga es un efecto secundario muy frecuente), tenga especial cuidado al conducir o utilizar máquinas.

Lysenda contiene lactosa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

Lysenda contiene el azúcar de leche *lactosa*. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, póngase en contacto con su médico antes de tomar este medicamento.

7. INTERACCIONES:

Otros medicamentos y Lysenda:

Lysenda puede afectar la forma en que funcionan algunos medicamentos. Si está tomando otros medicamentos al mismo tiempo que Lysenda, es posible que su médico necesite cambiar la dosis de Lysenda o de los otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.

Los siguientes medicamentos pueden *augmentar* el riesgo de efectos secundarios con Lysenda:

- Ketoconazol, itraconazol, voriconazol o fluconazol y otros antifúngicos utilizados para tratar infecciones fúngicas.
- Claritromicina, telitromicina o eritromicina, antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- Ritonavir y otros medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH / SIDA.
- Verapamilo o diltiazem, usado para tratar condiciones del corazón o la tensión arterial alta.
- Dronedarona, un medicamento utilizado para ayudar a regular el latido del corazón.
- Ciclosporina, un medicamento utilizado para evitar que el cuerpo rechace trasplantes de órganos.
- Imatinib, utilizado para inhibir el crecimiento de células anormales.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (como ramipril) utilizados para tratar la presión arterial alta u otros problemas cardiovasculares.

Los siguientes medicamentos puede *reducir* la efectividad de Lysenda:

- Rifampicina, utilizada para tratar la tuberculosis (TB).
- Efavirenz o nevirapina, utilizados para tratar la infección por el VIH / SIDA.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un producto herbario usado para tratar la depresión y otras condiciones.
- Dexametasona, un corticosteroide usado para tratar una amplia variedad de condiciones incluyendo problemas inflamatorios o inmunes.
- Fenitoína, carbamazepina o fenobarbital y otros antiepilépticos utilizados para detener las convulsiones o ataques.

Estos medicamentos deben evitarse durante el tratamiento con Lysenda. Si está tomando alguno de ellos, su médico puede cambiarlo a un medicamento diferente o puede cambiar su dosis de Lysenda.

Lysenda con alimentos y bebidas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

Debe tomar Lysenda a la misma hora todos los días, consistentemente con o sin alimentos. Evite el jugo de pomelo mientras esté en Lysenda.

8. DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Tome este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le haya indicado. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro.

Lysenda puede utilizarse en todas las indicaciones oncológicas y en las indicaciones de CET asociado a ASCG y CET asociado a AML renal.

Posología

El tratamiento con Lysenda debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos o en el tratamiento de pacientes con CET.

El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios clínicos o mientras no ocurran reacciones adversas inaceptables.

Población destinataria general

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

La dosis recomendada es de 10 mg, tomada una vez al día.

Posología en CET asociada a ASCG:

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

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

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

La dosis diaria inicial de Lysenda recomendada para el tratamiento de pacientes con CET asociado a ASCG es de 4,5 mg/m², redondeada a la dosis farmacéutica más próxima de Lysenda. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Lysenda en comprimidos para obtener la dosis deseada. Sin embargo, no se deben combinar las dos formas farmacéuticas para obtener la dosis deseada.

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

Seguimiento de la dosis

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

Ajuste de la dosis

Para obtener una respuesta clínica óptima, la dosis debe ajustarse de forma individual para cada paciente incrementándola en pasos de 1 a 4 mg hasta alcanzar la concentración mínima deseable. Al planificar el ajuste de la dosis es necesario tener en cuenta la eficacia, la seguridad, la medicación simultánea y la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

concentración mínima que existe en ese momento. El ajuste personalizado de la dosis puede basarse en una simple fórmula proporcional:

Nueva dosis de everólimus = dosis actual × (concentración deseada / concentración actual)

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

Seguimiento de la dosis a largo plazo

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

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

Si experimenta ciertos efectos secundarios mientras está tomando Lysenda (consulte la sección de reacciones adversas), su médico puede reducir su dosis o detener el tratamiento, ya sea por un tiempo corto o permanentemente.

Tome Lysenda una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días, consistentemente con o sin alimentos.

Trague el (los) comprimidos (s) entero (s) con un vaso de agua. No mastique ni triture los comprimidos.

9. SOBREDOSIS

En los estudios con animales, el poder de toxicidad aguda del everolimus fue bajo. No se observaron ni letalidad ni toxicidad severa en las ratas o ratones que recibieron dosis orales únicas de 2000 mg/kg (ensayo límite).

Son muy pocos los casos de sobredosis notificados en los seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una tolerabilidad aguda aceptable.

En cualquier caso de sobredosis deben instaurarse medidas complementarias generales de apoyo.

Si ha tomado demasiado Lysenda, o si alguien accidentalmente toma sus comprimidos, consulte a un médico o vaya a un hospital inmediatamente. Puede ser necesario un tratamiento urgente.

Lleve la caja y este folleto para que el médico sepa lo que se ha tomado.

10. SI OLVIDÓ TOMAR LYSENDA:

Si olvida tomar una dosis, tome la siguiente dosis según lo programado. No tome una dosis doble para compensar los comprimidos olvidados

11. SI DEJA DE TOMAR LYSENDA:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

No deje de tomar Lysenda, a menos que su médico se lo indique.
Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

12. REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Lysenda puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Lysenda y busque atención médica de inmediato si experimenta alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica:

- Dificultad para respirar o tragar
- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- Picazón severa de la piel, con erupción roja o protuberancias

Los efectos secundarios graves de Lysenda incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Aumento de temperatura, escalofríos (signos de infección).
- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias (signos de inflamación pulmonar, también conocida como neumonitis)

Común (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sed excesiva, alta producción de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (signos de diabetes).
- Sangrado (hemorragia), por ejemplo en la pared del intestino.
- Disminución severa de la orina (signo de insuficiencia renal)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Fiebre, erupción cutánea, dolor e inflamación de las articulaciones, así como cansancio, pérdida del apetito, náuseas, ictericia (color amarillento de la piel), dolor en el abdomen superior derecho, heces pálidas, orina oscura (puede ser signos de reactivación de la hepatitis B)
- Falta de aliento, dificultad para respirar al acostarse, hinchazón de los pies o piernas (signos de insuficiencia cardíaca)
- Hinchazón y/o dolor en una de las piernas, generalmente en la pantorrilla, enrojecimiento o piel caliente en el área afectada (signos de bloqueo de un vaso sanguíneo (vena) en las piernas causado por la coagulación de la sangre).
- Aparición repentina de falta de aliento, dolor en el pecho o tos con sangre (signos potenciales de embolismo pulmonar, una condición que ocurre cuando una o más arterias en sus pulmones se bloquean).
- Disminución severa de la orina, hinchazón en las piernas, sensación de confusión, dolor en la espalda (signos de insuficiencia renal súbita).
- Erupción, picazón, urticaria.
- Dificultad para respirar o tragar, mareos (signos de reacción alérgica grave, también conocida como hipersensibilidad).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

Raro (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Falta de aliento o respiración rápida (signos de síndrome de dificultad respiratoria aguda)

Si experimenta cualquiera de estos efectos secundarios, informe a su médico de inmediato, ya que esto podría tener consecuencias potencialmente mortales.

Otros posibles efectos secundarios de Lysenda incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Cansancio, disnea, mareos, piel pálida, signos de bajo nivel de glóbulos rojos (anemia).
- Alto nivel de azúcar en la sangre (hiperglucemia).
- Pérdida de apetito, alto nivel de lípidos (grasas) en la sangre (hipercolesterolemia).
- Alteración en la percepción relacionada con el sentido del gusto (disgeusia), dolor de cabeza.
- Sangrados de la nariz (epistaxis)
- Tos
- Úlceras en la boca
- Malestar estomacal incluyendo sensación malestar (náuseas) o diarrea
- Erupción cutánea.
- Prurito (prurito).
- Sensación de debilidad o cansancio, hinchazón de brazos, manos, pies, tobillos u otra parte del cuerpo (signos de edema).
- Pérdida de peso

Común (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sangrado espontáneo o moretones (signos de bajo nivel de plaquetas, también conocido como trombocitopenia), fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca debido a infecciones (signos de bajo nivel de glóbulos blancos, leucopenia, linfopenia y / o neutropenia)
- Falta de aliento (disnea)
- Sed, baja producción de orina, orina oscura, piel seca enrojecida, irritabilidad (signos de deshidratación)
- Problemas para dormir (insomnio)
- Dolor de cabeza, mareos (signo de presión arterial alta, también conocida como hipertensión).
- Fiebre
- La inflamación del revestimiento interno de la boca, estómago, intestino
- Boca seca.
- Acidez estomacal.
- Sensación de estar enfermo (vómitos).
- Dificultad para deglutir (disfagia).
- Dolor abdominal.
- Acné.
- Erupción y dolor en las palmas de las manos o en las plantas de los pies (síndrome mano-pie)
- Enrojecimiento de la piel (eritema).
- Dolor en las articulaciones.
- Dolor en la boca.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

- Trastornos de la menstruación como periodos irregulares.
- Alto nivel de lípidos (grasas) en la sangre (hiperlipidemia, triglicéridos elevados).
- Nivel bajo de potasio en la sangre (hipopotasemia).
- Bajo nivel de fosfato en la sangre (hipofosfatemia).
- Bajo nivel de calcio en la sangre (hipocalcemia).
- Piel seca, exfoliación de la piel, lesiones cutáneas.
- Trastornos de las uñas, rotura de las uñas.
- Pérdida leve del cabello.
- Resultados anormales de los análisis de sangre hepática (aumento de alanina y aspartato aminotransferasa).
- Resultados anormales de los análisis de sangre renal (aumento de la creatinina).
- Secreción del ojo con picazón, enrojecimiento e hinchazón.
- Proteína en la orina.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Debilidad, sangrado espontáneo o moretones e infecciones frecuentes con signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (signos de bajo nivel de células sanguíneas, también conocido como pancitopenia).
- Pérdida del sentido del gusto (ageusia).
- Tos con sangre (hemoptisis).
- Trastornos de la menstruación tales como ausencia de períodos (amenorrea).
- Orinar con más frecuencia durante el día.
- Dolor de pecho.
- Cicatrización anormal de heridas.
- Sofocos.
- Ojo rosado o ojos rojos (conjuntivitis).

Raro (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Cansancio, dificultad para respirar, mareos, piel pálida (signos de nivel bajo de glóbulos rojos, posiblemente debido a un tipo de anemia llamada aplasia pura de glóbulos rojos).
- La hinchazón de la cara, alrededor de los ojos, boca y dentro de la boca y / o garganta, así como la lengua y dificultad para respirar o tragar (también conocido como angioedema), pueden ser signos de una reacción alérgica.

Si estos efectos secundarios se convierten en graves, informe a su médico y / o farmacéutico. La mayoría de los efectos secundarios son leves a moderados y generalmente desaparecerán si su tratamiento se interrumpe durante unos días.

13. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

a. Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de proteínas Kinasas. Otros agentes antineoplásicos.

Código ATC: L01XE10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (objetivo de mamífero de la rapamicina). mTOR es una serina-treonina quinasa clave, cuya actividad se sabe que está regulada positivamente en una serie de cánceres humanos. Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad de mTOR complejo-1 (mTORC1). La inhibición de la ruta de señalización de mTORC1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosómica S6 (S6K1) y la proteína de unión al factor de elongación eucariótico 4E (4EBP-1) que regulan las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y Glicólisis. Se cree que S6K1 fosforila la función de activación del dominio 1 del receptor de estrógenos, que es responsable de la activación del receptor independiente del ligando. El everolimus reduce los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos del tumor. El everolimus es un potente inhibidor del crecimiento y proliferación de células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y células de músculo liso asociadas a vasos sanguíneos y se ha demostrado que reduce la glucólisis en tumores sólidos in vitro e in vivo.

b. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En pacientes con tumores sólidos avanzados, las concentraciones máximas de everolimus (C_{max}) se alcanzan en un tiempo mediano de 1 y 2 horas después de la administración diaria de 5 y 10 mg de everolimus bajo condiciones de ayuno o con una merienda ligera sin grasa. La C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. El everolimus es un sustrato e inhibidor moderado de la PgP.

Efecto de la comida

En sujetos sanos, las comidas ricas en grasas redujeron la exposición sistémica al everolimus 10 mg (medida por AUC) en un 22% y la concentración plasmática máxima C_{max} en un 54%.

Las comidas ligeras redujeron el AUC en un 32% y la C_{max} en un 42%. El alimento, sin embargo, no tuvo ningún efecto aparente en el perfil de concentración de la fase postabsorción- tiempo.

Distribución

La relación de sangre a plasma de everolimus, que depende de la concentración en el intervalo de 5 a 5.000 ng / ml, es del 17% al 73%. Aproximadamente el 20% de la concentración de everolimus en la sangre entera se limita al plasma en pacientes con cáncer que recibieron 10 mg / día de everolimus. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 74%, tanto en sujetos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes con tumores sólidos avanzados, V_d fue de 191 L para el compartimento central aparente y de 517 L para el compartimento periférico aparente.

Biotransformación

Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y PgP. Después de la administración oral, el everolimus es el principal componente circulante en la sangre humana. Se han detectado seis metabolitos principales de everolimus

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

en la sangre humana, incluyendo tres metabolitos monohidroxilados, dos productos hidrolíticos abiertos por el anillo y un conjugado fosfatidilcolina de everolimus.

Estos metabolitos también fueron identificados en especies animales usadas en estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que everolimus. Por lo tanto, se considera que el everolimus aporta la mayor parte de la actividad farmacológica global.

Eliminación

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

No se han realizado estudios específicos de excreción en pacientes con cáncer; Sin embargo, los datos están disponibles de los estudios en pacientes trasplantados.

Después de la administración de una dosis única de everolimus radiomarcado en combinación con ciclosporina, el 80% de la radiactividad se recuperó de las heces, mientras que el 5% se excretó en la orina. La sustancia madre no se detectó en la orina ni en las heces.

Farmacocinética en estado estacionario

Después de la administración de everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados, el $AUC_{0-\tau}$ de estado estacionario fue proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg de dosis diaria. El estado estacionario se logró en dos semanas. La $C_{máx}$ es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. T_{max} ocurre 1 a 2 horas después de la dosis.

Hubo una correlación significativa entre el $AUC_{0-\tau}$ y la concentración de dosis pre-dosis en estado estacionario.

Poblaciones especiales

Deterioro hepático

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

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

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

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

Basándose en los resultados de los dos estudios, se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético poblacional de 170 pacientes con tumores sólidos avanzados, no se detectó influencia significativa del aclaramiento de creatinina (25-178 ml / min) en CL / F de everolimus. La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LYSENDA COMPRIMIDOS 5 mg, Reg. ISP N° F-24140
LYSENDA COMPRIMIDOS 10 mg Reg. ISP N° F-24081

insuficiencia renal tras el trasplante (intervalo de depuración de creatinina 11- 107 ml / min) no afectó la farmacocinética de everolimus en pacientes trasplantados.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Everolimus no está indicado en pacientes pediátricos con cáncer.

En los pacientes con CET asociado a ASCG que recibían everolimus en comprimidos, la C_{min} del everolimus era aproximadamente proporcional a la dosis dentro del intervalo posológico comprendido entre 1,35 mg/m² y 14,4 mg/m².

En los pacientes con CET asociado a ASCG que recibían everolimus en comprimidos, la media geométrica de la C_{min} del everolimus normalizada respecto a la dosis en mg/m era más baja (en grado estadísticamente significativo) en los pacientes menores de 10 años y los pacientes con edades comprendidas entre los 10 y los 18 años que en los adultos (mayores de 18 años), lo que parece indicar que la depuración del everolimus es mayor en los pacientes más jóvenes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Etnicidad

El aclaramiento oral (CL / F) es similar en los pacientes de cáncer japonés y caucásico con funciones hepáticas similares. Basado en el análisis de la farmacocinética de la población, CL / F es en promedio un 20% más alto en pacientes de trasplante negro.

14. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantener lejos del alcance de los niños.

Guardar en su envase original, protegido de la luz.

Almacenar a no más de 25°C.

Fabricado por: Synthon Chile LTDA, El Castaño N° 145, Valle Grande, Lampa, Santiago.

Almacenado y distribuido por: Synthon Chile LTDA, El Castaño N° 145, Valle Grande, Lampa, Santiago y/o Droguería Synthon Chile LTDA., Santa Isabel N° 585, Bodega letra D, Lampa, Santiago.

Uso de licencia de: Synthon B.V., Microweg 22, Nijmegen.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin indicación médica

No recomiende este medicamento a otra persona