



El everolimus es un inhibidor potente y selectivo de mTOR, lo que se traduce en un efecto antiproliferativo y antiangiogénico en tumores sólidos, así como un efecto inmunosupresor secundario a la inhibición de la proliferación clonal de las células T activadas para evitar el rechazo al injerto.

## **USO CLÍNICO**

Everolimus tiene los siguientes usos en edad pediátrica:

- Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con el complejo esclerosis tuberosa (**A**).
- Angiolipoma renal asociado con el complejo esclerosis tuberosa (**E: off label**).
- Crisis epilépticas refractarias asociadas con el complejo esclerosis tuberosa (**A**).
- Profilaxis del rechazo en trasplante renal y cardiaco (**E: off label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **SEGA asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (CET):**

- Dosis de inicio: 4,5 mg/m<sup>2</sup> en una sola toma diaria. Se recomienda una dosis de inicio más alta (7 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes de 1-3 años. No existen datos de seguridad y eficacia en niños menores de 1 año.

### **Angiomolipoma asociado con CET:**

- La dosis en adultos que presentan riesgo de complicaciones pero que no requieren cirugía inmediata es de 10 mg una vez al día, según ficha técnica, aunque parece razonable ajustar la misma según niveles plasmáticos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años con angiomolipoma renal asociado con CET en ausencia de SEGA. No se dispone de datos.

### **Crisis epilépticas refractarias asociadas con CET:**

- Dosis en niños <6 años: 6 mg/m<sup>2</sup> una vez al día. En caso de iniciarse en combinación con inductores de CYP3A4/ Gp-P: 9 mg/m<sup>2</sup>.
- Dosis en niños a partir de 6 años: 5 mg/m<sup>2</sup>. Si coadministración de inductores CYP3A4/Gp-P: 8 mg/m<sup>2</sup>.

### **Profilaxis del rechazo del injerto en trasplante renal y cardiaco:**

- Los datos disponibles en Pediatría son limitados. En base a la bibliografía existente en trasplante renal, dosis inicial de 0,8 mg/m<sup>2</sup>/cada 12 h (dosis máxima: 1,5 mg por dosis).

**Monitorización y ajuste de dosis:**

- La concentración valle del everolimus debe situarse entre 5-15 ng/ml. Para el tratamiento de la epilepsia refractaria, se recomienda mantener concentraciones más altas, entre 9-15 ng/ml. Para la profilaxis del rechazo del injerto en trasplante renal y cardiaco los valores deben situarse entre 3-8 ng/ml.
- Las concentraciones valle deberán evaluarse como mínimo 1 semana después de la dosis de inicio, después de cualquier cambio en la dosis o en la forma farmacéutica, después del inicio o de un cambio en la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 o después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh). Las concentraciones valle se deberán evaluar de 2 a 4 semanas después del inicio o de un cambio en la administración conjunta de inductores de CYP3A4 ya que se debe tener en cuenta el tiempo de degradación natural del inductor enzimático.
- La dosis es individualizada se debe ajustar con el objetivo de alcanzar las concentraciones valle objetivo para respuesta clínica óptima. Se puede calcular con la fórmula:

$$\text{Dosis deseada} = \text{dosis actual} \times (\text{concentración deseada} / \text{concentración actual}).$$

- Una vez se alcanza una dosis estable, se monitorizan las concentraciones valle cada 3-6 meses en pacientes con cambios en su área de superficie corporal o cada 6-12 meses en pacientes con un área de superficie corporal estable.

**Pacientes con insuficiencia hepática o renal:**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de everolimus en pacientes pediátricos diagnosticados de SEGA con insuficiencia hepática.

**Administración:**

Debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con o sin comida. En caso de dificultad para tragar los comprimidos, pueden dispersarse completamente en un vaso con aproximadamente 30 ml de agua.

**CONTRAINDICACIONES**

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

**PRECAUCIONES**

- Neumonitis no infecciosa: es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido el everolimus. En caso de aparecer síntomas moderados-graves, habría que interrumpir el tratamiento y reiniciar posteriormente al 50% de la dosis.
- Infecciones: debido a sus propiedades inmunosupresoras, existe una mayor predisposición a padecer infecciones víricas, bacterianas o fúngicas, incluyendo infecciones oportunistas.
- Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tienen un riesgo incrementado de angioedema.
- Estomatitis y mucositis: es el efecto adverso reportado más frecuente y aparece normalmente en las primeras 8 semanas de tratamiento. Se deben evitar productos con alcohol y puede ser

- necesario la aplicación de algún preparado para mucositis con corticoide o anestésico local.
- Hemorragias: se han descrito casos graves de hemorragia. Se debe tener cuidado con la asociación de fármacos que afecten a la función de las plaquetas o cuando existen factores de riesgo.
  - Función renal: se debe controlar periódicamente, ya que se han observado casos de insuficiencia renal.
  - Vacunas: debe evitarse el uso de vacunas vivas. Para los pacientes pediátricos con SEGÁ que no requieran tratamiento inmediato, se aconseja completar la pauta recomendada de vacunación infantil con virus vivos antes de iniciar el tratamiento, según las guías locales de tratamiento.
  - Complicaciones en la cicatrización de heridas: la alteración en la cicatrización de heridas es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, por lo que debe tenerse precaución en el periodo peri-quirúrgico.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y los de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica. Los datos en población pediátrica son consistentes con los observados en adultos.

- Infecciones e infestaciones: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, infección del tracto urinario.
- Alteraciones hematológicas: anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia.
- Trastornos del metabolismo: hipercolesterolemia, disminución del apetito.
- Sistema gastrointestinal: estomatitis, diarrea, vómitos.
- Sistema nervioso: cefalea.
- Otros: pirexia, tos, erupción, acné, amenorrea, fatiga, hipertensión.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Everolimus se metaboliza por el hígado, principalmente por el CYP3A4 y en pequeña proporción por la pared intestinal. También es sustrato de la glicoproteína P.

- No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4/PgP como ketoconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina, ritonavir, atazanavir o darunavir.
- Si se administran inhibidores moderados de CYP3A4/PgP (eritromicina, imatinib, verapamilo, ciclosporina, fluconazol, diltiazem, dronedarona o fosamprenavir) se recomienda reducir la dosis de everolimus un 50%.
- En caso de administrar concomitantemente inductores potentes y moderados de CYP3A4 (rifampicina, dexametasona, antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) serán necesarias dosis más altas de everolimus. Es de especial importancia en pacientes con epilepsia refractaria en tratamiento con antiepilépticos.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

En el mercado español existen varias presentaciones comerciales, siendo diferentes las indicaciones de estas.

**Excipientes:** algunas presentaciones de everolimus pueden contener lactosa, por lo que estaría contraindicado en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa.

**Conservación:** no conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

### Presentaciones comerciales:

Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) [consultado el 23/08/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/11710004/FT\\_11710004.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/11710004/FT_11710004.html)
- Ariceta G, Buj MJ, Furlano M, *et al.* Recommendations for the management of renal involvement in the tuberous sclerosis complex. Recomendaciones de manejo de la afectación renal en el complejo esclerosis tuberosa. *Nefrología*. 2020;40(2):142-151.
- Davies M, Saxena A, Kingswood JC. Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Feb 15;12(1):35.
- French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, *et al.* Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016 Oct;388(10056):2153-63.
- Ganschow R, Ericzon BG, Dhawan A, Sharif K, Martzloff ED, Rauer B, *et al.* Everolimus and reduced calcineurin inhibitor therapy in pediatric liver transplant recipients: Results from a multicenter, prospective study. *Pediatr Transplant*. 2017 Nov;21(7):10.1111/petr.13024.
- Grushkin C, Mahan JD, Mange KC, Hexham JM, Ettenger R. De novo therapy with everolimus and reduced-exposure cyclosporine following pediatric kidney transplantation: A prospective, multicenter, 12-month study. *Pediatr Transplant*. 2013 May;17(3):237-43.
- Svarrer EMM, Fischer CM, Frederiksen MG, Born AP, Hoei-Hansen CE. Everolimus as adjunctive treatment in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy in children. *Dan Med J*. 2019;66(12):A5582.7.
- Tönshoff B, Ettenger R, Dello Strologo L, Marks SD, Pape L, Tedesco-Silva H Jr, *et al.* Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: Results of a randomized trial. *Am J Transplant*. 2019 Mar;19(3):811-822.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [consultado el 23/08/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**