

Gineva® Everolimus 5 mg Everolimus 10 mg



Comprimidos

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **Gineva®** 5 mg contiene: Everolimus 5 mg (*). Excipientes: lactosa monohidrato, croscamelo sódica, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio. (*) Contiene 0,10 mg de butilhidroxitolueno por comprimido. Cada comprimido de **Gineva®** 10 mg contiene: Everolimus 10 mg (*). Excipientes: lactosa monohidrato, croscamelo sódica, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio. (*) Contiene 0,20 mg de butilhidroxitolueno por comprimido. **Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de protein quinasas. Código ATC: L01XE10

INDICACIONES

Gineva® se encuentra indicado para:

- tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales, en los casos donde la enfermedad haya progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
- tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con esclerosis tuberosa (TSC) que requiere aplicación de terapéutica pero que no se puede extirpar completamente por cirugía.
- pacientes adultos con complejo de esclerosis tuberosa (tuberous sclerosis complex, TSC) con angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.
- tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen pancreático (PNET) con enfermedad irreseable, localmente avanzada o metastásica.
- la eficacia y seguridad de Everolimus en el tratamiento de pacientes con tumores carcinoides no han sido establecidas.
- tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos (NET) progresivos, bien diferenciados y no funcionales de origen gastrointestinal o pulmonar y con enfermedad no reseable, localmente avanzada o metastásica.
- tratamiento de cáncer avanzado de mama con receptores hormonales positivos, HER 2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas sin enfermedad visceral sintomática luego de la recurrencia o progresión después del tratamiento con un inhibidor de aromatasas no esteroideo (como letrozol o anastrozol).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismos de acción: a nivel biomolecular, Everolimus, en forma similar a rapamicina, es un inhibidor selectivo del mecanismo de regulación celular mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin o blanco de la rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad se sabe que está alterada 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). De esta manera, a nivel celular regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. 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 y la angiogénesis en tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*. Por tal motivo inhibe el crecimiento tumoral por dos mecanismos independientes: actividad celular antitumoral directa e inhibición del compartimiento del estroma tumoral.

Farmacodinamia

Relación exposición-respuesta: en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TS) asociadas a astrocitoma de células gigantes subependimarias (SEGA), la magnitud de la reducción del 13% del volumen basal de SEGA se correlacionó con la duplicación de la concentración mínima de Everolimus.

En pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial asociadas con CTSC, la magnitud de la reducción en la frecuencia de crisis convulsivas absolutas fue correlacionada con la concentración mínima de Everolimus.

Se observó correlación moderada entre la concentración de Everolimus y la actividad de fosforilación tumoral, tras la administración de 5 y 10 mg de everolimus diarios.

Se comunicó una tendencia a prolongación de la aparición de un evento que fue correlativa con los niveles plasmáticos de everolimus en pacientes con tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) y en pacientes con tumores carcinoides avanzados, sugiriendo una posible acción en la prolongación del periodo de sobrevida libre de enfermedad. En este tipo de pacientes la concentración mínima de Everolimus tuvo una correlación significativa estadísticamente, con la reducción del tamaño tumoral.

Electrofisiología cardiaca: en un estudio cruzado, controlado con placebo, a 59 sujetos sanos se le administró una dosis oral única de Everolimus (20 mg y 50 mg) y placebo. Everolimus en dosis únicas de hasta 50 mg no prolongó el intervalo QT / QTc.

Farmacocinética

Absorción: en pacientes con tumores sólidos avanzados se alcanzan las concentraciones máximas de everolimus (C_{max}) en una mediana de tiempo de 1 o 2 horas después de la administración de 5 y 70 mg de everolimus en condiciones de ayuno o con una colación libre de grasas. La C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg por día. Con dosis únicas de 20 mg o mayores el aumento de la C_{max} es menos proporcional a la dosis, a pesar de que el ABC es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 70 mg.

Efecto de los alimentos: En individuos sanos, se observó que las comidas con un alto contenido graso redujeron la exposición sistémica a Everolimus 10 mg (medido como ABC) en un 22% y la concentración plasmática máxima C_{max} en un 54%. Las comidas escaso contenido graso redujeron el ABC en un 32% y la C_{max} en un 42%.

Distribución: la relación sangre-plasma de Everolimus, que es dependiente de la concentración en el intervalo de 5 a 5.000 ng/ml es de 17% a 73%. En pacientes con cáncer tratados con 10 mg/día de Everolimus, aproximadamente el 20% de la concentración de Everolimus en sangre total se encuentra 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 ratas a las que se le administró Everolimus en forma endovenosa, éste atravesó la barrera hematoencefálica en forma dependiente de la dosis, pero no en forma proporcional a la misma. Esto indica un efecto de saturación de la bomba de expulsión de la barrera hematoencefálica. En ratas que habían recibido dosis orales de Everolimus se pudo comprobar la penetración encefálica de Everolimus.

Biotransformación/Metabolismo: Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y de la glucoproteína P (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 abiertos hidrolíticos, y un conjugado fosfatidilcolina de Everolimus. También se identificaron estos metabolitos en especies animales utilizados en los estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que el propio Everolimus. Por lo tanto, se considera que Everolimus es quien contribuye mayoritariamente a la actividad farmacológica.

Eliminación: no se han realizado estudios específicos de excreción en pacientes con cáncer; pero se dispone de datos de estudios realizados en pacientes trasplantados. Después de la administración de una dosis única de Everolimus marcado en forma radiactiva y combinado con cidosporina, el 80% de la radiactividad se recuperó en las heces y el 5% se recuperó en la orina. El compuesto inalterado no se detectó en la orina ni en las heces.

Farmacocinética en el estado estacionario: luego de la administración de Everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados, el ABC_{0-∞} en el estado estacionario fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 5 a 10 mg diarios. El estado estacionario fue alcanzado a las dos semanas. La C_{max} es proporcional a la dosis en el intervalo de 5 a 10 mg diarios. La t_{max} se alcanza entre 1 a 2 horas luego de la administración. Se observó una correlación significativa entre la ABC_{0-∞} y la concentración míma anterior a la dosis en el estado estacionario. La vida media de eliminación de Everolimus es de aproximadamente 30 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Everolimus ha sido evaluada en dos estudios de dosis única de Everolimus comprimidos en pacientes con deterioro de la función hepática versus pacientes con función hepática normal. En uno de los estudios el ABC de Everolimus en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) resultó ser el doble de la obtenida en ocho pacientes con función hepática normal. En el otro estudio de 34 pacientes con función hepática alterada comparado con pacientes con función hepática normal resultaron los siguientes incrementos del ABC: 1,6 veces para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), 3,3 veces para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y 3,6 veces para pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C). Las recomendaciones de dosificaciones en pacientes con insuficiencia hepática basadas en el estado de Child-Pugh han sido avaladas por estudios de simulaciones de farmacocinética a dosis múltiple. El ajuste de dosificación recomendado para pacientes con insuficiencia hepática se fundamenta sobre dos estudios de meta-análisis. (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACION/ MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "PRECAUCIONES").

Pacientes con insuficiencia renal: en un análisis farmacocinético sobre una población de 170 pacientes con cáncer avanzado no se detectó ningún efecto significativo de la depuración de creatinina (25-178 ml/min) sobre la depuración de Everolimus. En los pacientes trasplantados renales la insuficiencia renal posterior al trasplante no alteró la farmacocinética de Everolimus.

Población pediátrica y adolescentes menores de 18 años: el uso de Everolimus no se encuentra indicado para el tratamiento de niños con cáncer (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACION/ MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "PRECAUCIONES") o en pacientes pediátricos con TSC con angiomiolipoma renal.

En pacientes con TSC con SEGA tratados con Everolimus la C_{min} de Everolimus fue aproximadamente proporcional a la dosis en un rango de dosis de 1,35 mg/m² a 14,4 mg/m².

En pacientes con TSC con SEGA tratados con Everolimus la media geométrica de C_{min} de Everolimus normalizada a una dosis de mg/ m² en pacientes < de 10 años y 10-18 años fueron estadísticamente menores que la dosis observada en adultos > 18 años, lo que sugiere que el clearance de Everolimus fue mayor en pacientes más jóvenes.

Pacientes de 65 años o mayores: en un estudio farmacocinético de una población de pacientes con cáncer no se evidenció efecto significativo de la edad en la depuración oral de Everolimus.

Pacientes de diferentes razas: se evidenció una depuración oral de Everolimus semejante tanto en pacientes japoneses como en pacientes de raza blanca diagnosticados con cáncer y con similar condición de la función hepática.

En un estudio farmacocinético poblacional se observó que en los pacientes trasplantados de raza negra la depuración oral de Everolimus resultó ser, en promedio, un 20% mayor.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN/ MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **Gineva®** debe ser indicado y supervisado por un médico con experiencia en la utilización de medicación oncológica o en el tratamiento de pacientes con esclerosis tuberosa.

- Se sugieren **10 mg de Gineva®**, una vez al día, para el tratamiento de pacientes con:
 - cáncer de mama HER2-negativo con receptores hormonales positivos,
 - tumores neuroendocrinos (NET) avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático,
 - carcinoma avanzado de células renales (CCR) y
 - esclerosis tuberosa con angiomiolipoma renal.

En los casos antes mencionados la dosis diaria de **Gineva®** es de 10 mg una vez al día. El tratamiento se debe continuar bajo supervisión del médico oncólogo hasta progresión de la enfermedad o hasta que se presente toxicidad inaceptable.

- En pacientes en TSC con Astrocitoma (SEGA)** la dosis se calcula en función de la superficie corporal. El tratamiento requiere titulación. La dosis inicial diaria recomendada es de **4,5 mg / m²** (redondeada a la concentración más cercana a la de los comprimidos de **Gineva®**). Se pueden combinar diferentes concentraciones de comprimidos de **Gineva®** para llegar a la dosis deseada indicada). Las dosis se deben ajustar para obtener concentraciones mínimas entre 3 y 15 ng/ml. Para individualizar la dosificación en función de la superficie corporal se usará la fórmula de Dubois, en ella el peso se expresa en Kg y la altura se expresa en cm. Superficie corporal en m²= (peso en Kg 0,425 x altura en cm 0,725) x 0,007184.

Monitoreo de la dosis

Se requiere el monitoreo terapéutico de las concentraciones sanguíneas de Everolimus en pacientes con TSC con SEGA.

Las concentraciones de Everolimus en sangre entera se deben evaluar 1 a dos semanas luego del inicio del tratamiento o luego de cualquier modificación de la dosificación.

Titulación

La dosificación individualizada se debe ajustar mediante el aumento de la dosis en incrementos de 1 a 4 mg para alcanzar la concentración objetivo para que la respuesta clínica sea óptima. Para la planificación del ajuste de dosis se debe considerar la eficacia, la seguridad, la medicación concomitante y la concentración actual de Everolimus. La titulación de Everolimus se puede basar en la siguiente proporción: Nueva dosis de Everolimus = Dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual)
- Se administra por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Monitoreo de dosis a largo plazo

En los pacientes con TSC con SEGA el volumen de SEGA se debe evaluar aproximadamente cada tres meses luego del comienzo del tratamiento con Everolimus, con ajustes de dosis posteriores teniendo en cuenta los cambios en el volumen de SEGA, la concentración sanguínea de Everolimus y la tolerabilidad del paciente.

En pacientes con TSC con SEGA, una vez que se alcanza la dosis estable deseada, se deben monitorear las concentraciones cada 3 a 6 meses en los pacientes con cambios en el área de superficie corporal o cada 6 a 12 meses en los pacientes en los cuales el área de superficie corporal se mantiene estable.

Modificaciones de la dosis

Reacciones adversas

En el tratamiento de las reacciones adversas graves o intolerables puede ser necesario interrumpir momentáneamente la administración (con o sin reducción de la dosis) o discontinuar el tratamiento con Everolimus. En caso de ser necesaria la reducción de la dosis, la dosis sugerida es aproximadamente 50% más baja de la dosis administrada previamente (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). En los casos de reducción de dosis por debajo de la concentración más baja disponible se deberá considerar la administración de la dosis día por medio.

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones en el manejo de las reacciones adversas graves. Se proporcionan además las recomendaciones generales de manejo que sean necesarias. El médico tratante deberá tener el criterio clínico para orientar el plan de manejo de dosis para cada paciente en función de la evaluación individual del riesgo/beneficio.

Reacción adversa al fármaco	Intensidad ¹	Ajuste de dosis de Gineva® y recomendaciones de manejo
Neumonitis no infecciosa	Grado 1 <p>Asintomático, observaciones clínicas o diagnosticadas solamente, intervención no indicada.</p>	No se requiere ajuste de dosis. Iniciar control adecuado.
	Grado 2 <p>Sintomático, intervención médica indicada, instrumental limitante AVD³.</p>	Considerar la interrupción del tratamiento, descartar posible infección considerar tratamiento con corticoides hasta mejoramiento de los síntomas a < grado 1. Reiniciar la terapia con Everolimus en una dosis más baja. Si no hay recuperación en 4 semanas interrumpir el tratamiento.
	Grado 3 <p>Sintomático severo, limitando el autocuidado de las AVD⁴ O₂ indicado.</p>	Interrumpir la terapia con Gineva® , descartar posible infección, considerar tratamiento con corticoides hasta que los síntomas remitan a < grado 1. Considerar reinicio de terapia con Everolimus en una dosis más baja.
	Grado 4 <p>Compromiso respiratorio potencialmente mortal, intervención urgente indicada (por ejemplo, traqueotomía o intubación).</p>	Interrumpir el tratamiento con Gineva® , descartar posible infección y considerar tratamiento con corticoides.
Estomatitis	Grado 1 <p>Asintomático, síntomas leves, intervención no indicada.</p>	No se requiere ajuste de dosis. Controlar con enjuague bucal sin alcohol o solución fisiológica varias veces por día.
	Grado 2 <p>Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral, indicación de modificación de dieta.</p>	Interrumpir temporalmente la dosis hasta recuperación a grado 1. Reiniciar la terapia con Everolimus en la misma dosis. Si reaparece la estomatitis en grado 2, interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado 1. Reiniciar la terapia con Everolimus en una dosis más baja. Manejar las estomatitis con tratamientos analgésicos bucales tópicos (por ejemplo, benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol) con o sin corticoides tópicos (es decir pasta oral de triamcinolona) ⁴ .
	Grado 3 <p>Dolor severo, interfiere con la ingesta oral</p>	Interrumpir temporalmente la dosis hasta recuperación a grado 1. Reiniciar la terapia con Everolimus en una dosis más baja. Manejar las estomatitis con tratamientos analgésicos bucales tópicos (por ejemplo, benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol) con o sin corticoides tópicos (es decir pasta oral de triamcinolona) ⁴ .
	Grado 4 <p>Consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada</p>	Interrumpir el tratamiento con Everolimus. Administrar la terapia médica adecuada.
Otras toxicidades no hematológicas (excepto eventos metabólicos)	Grado 1	Si la toxicidad es tolerable, no es necesario el ajuste de dosis. Iniciar terapia y monitoreo médico adecuado.

Reacción adversa al fármaco	Intensidad ¹	Ajuste de dosis de Gineva® y recomendaciones de manejo
Otras toxicidades no hematológicas (excepto eventos metabólicos)	Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no es necesario el ajuste de dosis. Iniciar terapéutica y monitoreo médico adecuado. Si la toxicidad es intolerable, interrumpir temporalmente la dosis hasta la recuperación ≤ a grado 1. Reiniciar la terapia con Gineva® en la misma dosis. Si vuelve a presentarse la toxicidad en grado 2, interrumpir el tratamiento con Everolimus hasta la recuperación ≤ a grado 1. Reiniciar la terapia con Gineva® en una dosis más baja.
	Grado 3	Interrumpir temporalmente la dosis hasta la recuperación ≤ a grado 1. Iniciar terapia y monitoreo médico adecuado. Considerar reinicio de la terapia con Gineva® en una dosis más baja. Si vuelve a aparecer toxicidad grado 3 considerar la interrupción de la terapia con Everolimus.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Gineva® . Administrar la terapia médica adecuada.
	Grado 1	No se requiere ajuste de la dosis.
Eventos metabólicos (por ejemplo, hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 2	No se requiere ajuste de la dosis. Iniciar la terapia médica apropiada y controlar.
	Grado 3	No se requiere ajuste de la dosis. Iniciar la terapia y monitoreo médico adecuado.
	Grado 3	Interrumpir temporalmente la administración de Gineva® . Reiniciar la terapia en dosis más baja. Iniciar la terapia y monitoreo médico adecuado.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Gineva® . Administrar la terapia médica adecuada.
Trombocitopenia	Grado 1 <p>(< LNV⁵-75.000/mm³, <75 x10 ⁹/l)</p>	No se requiere ajuste de la dosis.
	Grado 2 <p>(<75.000-50.000/mm³, <75 – 50 X 10 ⁹/l)</p>	Interrumpir temporalmente la dosis hasta recuperación del grado ≤ 1. Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Grado 3 <p>(<50.000-25.000/mm³, < 50 -25 X 10 ⁹/l) o Grado 4 <p>(<25.000/mm³, < 25 X 10 ⁹/l)</p></p>	Interrumpir temporalmente la dosis hasta recuperación del grado ≤ 1. Reiniciar el tratamiento a una dosis más baja.
	Grado 1 <p>(< LNV⁵-1.500/mm³, <1,5 x10 ⁹/l)</p>	No se requiere ajuste de dosis.
Neutropenia	Grado 2 <p>(<1.500-1.000/mm³, <1,5 -1 x10 ⁹/l)</p>	
	Grado 3 <p>(<1.000-500/mm³, <1 -0,5 x10 ⁹/l)</p>	Interrumpir temporalmente la dosis hasta recuperación del grado ≤ 2. Reiniciar el tratamiento a la misma dosis.
	Grado 4 <p>(<500/mm³, <0,5 x10 ⁹/l)</p>	Interrumpir temporalmente la dosis hasta recuperación del grado ≤ 2. Reiniciar el tratamiento a una dosis más baja.
	Grado 3 <p>RAN⁶ <1.000/mm³ con una temperatura única > 38,3°C (101°F) o una temperatura sostenida de ≥ 38°C (100,4°F) durante más de una hora.</p>	Interrumpir temporalmente la dosis hasta recuperación del grado ≤ 2 y sin fiebre. Reiniciar el tratamiento a una dosis más baja.
Neutropenia febril	Grado 4 <p>Consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada.</p>	Discontinuar el tratamiento.

¹ Descripción de los grados de gravedad: 1= síntomas leves, 2= síntomas moderados, 3= síntomas graves, 4= síntomas potencialmente mortales. Clasificación basada en los Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v4.03.

² En caso de ser necesaria la reducción de la dosis, la dosis sugerida es aproximadamente 50% más baja de la dosis administrada previamente.

³ Actividades de la Vida Diaria (AVD).

⁴ Evitar el uso de agentes que puedan agravar los síntomas bucales.

⁵ Límite Inferior de Normalidad (LIN).

⁶ Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN).

Inhibidores moderados del CYP3A4/ glucoproteína P (PgP)

Usar con cautela en caso de tener que administrar **Gineva®** conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4/ glucoproteína P (PgP). En los casos que el paciente requiera la coadministración de este tipo de medicamentos se debe reducir la dosis de **Gineva®** en aproximadamente el 50 %. Es posible que se deba reducir más la dosis para el manejo de los eventos adversos. En caso de ser necesaria la reducción de la dosis, la dosis sugerida es aproximadamente 50% más baja de la dosis administrada previamente (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

- Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático y en el carcinoma de células renales avanzado y en casos de complejo de esclerosis tuberosa con angiomiolipoma renal:

Si el inhibidor moderado CYP3A4/ glucoproteína P (PgP) se interrumpe considerar un periodo de depuración de por lo menos 2 o 3 días (promedio de los inhibidores más comúnmente utilizados) antes del incremento de la dosis de **Gineva®**. La dosis de **Gineva®** debe retomarse a la dosis utilizada antes de la iniciación del inhibidor moderado de CYP3A4/ glucoproteína P (PgP) (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

- TSC asociado a SEGA:

Se deben evaluar las concentraciones de Everolimus aproximadamente 1 a 2 semanas luego de la adición de un inhibidor moderado del CYP3A4/PgP. Si se interrumpe el inhibidor, se debe retornar a la dosis de **Gineva®** utilizada antes de la indicación del inhibidor y la concentración de Everolimus se debe re evaluar aproximadamente 2 semanas más tarde (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Inductores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de Inductores potentes del CYP3A4.

- Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático y en el carcinoma de células renales avanzado y en casos de complejo de esclerosis tuberosa con angiomiolipoma renal:

Si el paciente requiere del uso de este tipo de medicamentos, considerar duplicar la dosis diaria de **Gineva®** (basado en datos farmacocinéticos), utilizando incrementos de 5 mg o menos. La dosis es predictiva para el ajuste del ABC al rango observado sin inductores. No se disponen de datos clínicos con la dosis ajustada en pacientes que están recibiendo inductores potentes de CYP3A4. Si se discontinúa el uso de de inductores potentes del CYP3A4, considerar un periodo de depuración de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desinducción de la enzima) antes de que se retorne a la dosis de **Gineva®** indicada antes de la indicación de dicho inductor (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS e INTERACCIONES).

- TSC con SEGA:

- los pacientes que estén recibiendo inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) al inicio del tratamiento pueden requerir una dosis mayor de **Gineva®** para lograr concentraciones mínimas entre 3 y 15 ng/ml. Duplicar la dosis diaria de **Gineva®** y evaluar la tolerabilidad. Se debe evaluar el nivel de Everolimus aproximadamente dos semanas después de la duplicación de la dosis. Ajustar la dosis mediante incrementos de 1 a 4 mg para mantener la concentración objetivo. En el caso de suspensión del inductor potente del CYP3A4 se debe retornar a la dosis de **Gineva®** indicada antes de la indicación del inductor potente del CYP3A4 y la concentración de Everolimus se debe re evaluar aproximadamente 2 semanas más tarde (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).
- los pacientes con SEGA que no estén recibiendo en forma concomitante inductores potentes al inicio del tratamiento con **Gineva®** y luego requerir la adición de un inductor potente pueden requerir de un aumento de la dosis de **Gineva®**. Duplicar la dosis diaria de **Gineva®** y evaluar la tolerabilidad. Se debe evaluar el nivel de Everolimus aproximadamente dos semanas después de la duplicación de la dosis. Ajustar la dosis mediante incrementos de 1 a 4 mg para mantener la concentración objetivo.
- la adición de otro inductor potente concomitante puede no requerir un aumento de dosis de **Gineva®**. Evaluar la concentración

de Everolimus aproximadamente dos semanas después de la adición del nuevo inductor potente. Ajustar la dosis mediante incrementos de 1 a 4 mg para mantener la concentración objetivo.

- la discontinuación de uno de los inductores potentes del CYP3A4 puede no requerir un ajuste de dosis. Se debe evaluar la concentración de Everolimus aproximadamente dos semanas luego de la discontinuación de uno de los inductores potentes del CYP3A4. Si se discontinúan todos los inductores potentes del CYP3A4 se debe considerar un periodo de lavado de 3 a 5 días (tiempo razonable para la desinducción de la enzima) antes de que se retorne a la dosis de Everolimus indicada antes de la indicación de dichos inductores potentes del CYP3A4. Evaluar la concentración de Everolimus aproximadamente dos semanas después (ver Monitoreo terapéutico de la droga, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS e INTERACCIONES).

Posología en poblaciones especiales

Población pediátrica y adolescentes menores de 18 años.

Gineva® no está recomendado su uso en pacientes menores de 18 años con cáncer.

Gineva® no se recomienda en pacientes menores de 18 años con TSC que tienen angiomiolipoma renal.

No se estudió Everolimus en pacientes pediátricos menores de 1 año con TSC que tienen SEGA.

Para los pacientes pediátricos menores de 18 años con TSC y SEGA se deben seguir las mismas recomendaciones de administración de **Gineva®** que para la población adulta, excepto para los pacientes con disfunción hepática.

No se recomienda el uso de **Gineva®** en pacientes menores de 18 años con disfunción hepática y con TSC y SEGA.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajuste de dosis (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Insuficiencia renal

No es necesario ajuste de dosis (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Insuficiencia hepática

En insuficiencia hepática moderada (clase B Child- Pough) la dosis de **Gineva®** debe reducirse a 5 mg por día.

En caso de insuficiencia hepática grave (clase C Child- Pough) no se recomienda la administración de **Gineva®** debido a que no ha sido estudiado en este grupo de pacientes.

- Cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático y en el carcinoma de células renales avanzado y en casos de complejo de esclerosis tuberosa con angiomiolipoma renal:
Insuficiencia hepática leve (clase A Child- Pough): dosis de **Gineva®** recomendada 7,5 mg/día. Si no es bien tolerada, considerar 5 mg/día.

Insuficiencia hepática moderada (clase B Child- Pough): dosis de **Gineva®** recomendada 5 mg/día. Si no es bien tolerado la dosis puede reducirse a 2,5 mg/día.

Insuficiencia hepática severa (clase C Child- Pough): No se recomienda el uso de **Gineva®**. En el caso en que los beneficios superen los riesgos no se debe superar la dosis de 2,5 mg/día.

Si durante el tratamiento con **Gineva®** cambia el estado hepático del paciente a clase C Child- Pough se deben realizar los ajustes de dosis correspondientes.

TSC asociado con SEGA:

- *pacientes ≥ de 18 años de edad*

Insuficiencia hepática leve (clase A Child- Pough): 75% de la dosis calculada en función de BSA (redondeada a la concentración más cercana).

Insuficiencia hepática moderada (clase B Child- Pough): 50% de la dosis calculada en función de BSA (redondeada a la concentración más cercana).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el uso de Everolimus que incluyen anafilaxis, disnea, crisis vasomotoras, enrojecimiento, dolor torácico y angioedema (por ejemplo, edema de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver CONTRAINDICACIONES). La incidencia de reacciones de hipersensibilidad de grado 3 fue de hasta el 1%. En caso de la aparición de reacciones de hipersensibilidad, suspender de forma permanente **Gineva**®.

Angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)

Los pacientes que toman inhibidores de la ECA concomitantes con Everolimus pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Estomatitis

La estomatitis, incluidas úlceras bucales y mucositis oral, ha sido la reacción adversa más común en pacientes tratados con Everolimus en estudios clínicos. Se notificó estomatitis de grados 3-4 en 4 a 9% de los pacientes (ver REACCIONES ADVERSAS). La estomatitis ocurre con mayor frecuencia dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. En el supuesto de producirse estomatitis se recomienda el uso de soluciones orales tópicas pero que no contengan ni alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo o tomillo, ya que pueden exacerbar la afección (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN/ MODO DE ADMINISTRACIÓN). No administrar agentes antifúngicos, a menos que se haya diagnosticado una infección por hongos (ver INTERACCIONES). Se observó en un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama postmenopáusico que la administración de una solución oral tópica sin corticoides como enjuague bucal durante las primeras 8 semanas de tratamiento con Everolimus más exemestano una reducción clínicamente significativa de la incidencia y gravedad de estomatitis (ver REACCIONES ADVERSAS).

Insuficiencia renal

Se han producido casos de insuficiencia renal (incluida la insuficiencia renal aguda), algunos con un desenlace fatal, y proteinuria en pacientes tratados con Everolimus. Se debe monitorear la función renal antes de iniciar el tratamiento con **Gineva**® y periódicamente durante el tratamiento, particularmente en pacientes que tienen factores de riesgo adicionales para insuficiencia renal (ver REACCIONES ADVERSAS y Vigilancia y análisis de laboratorio).

Vigilancia y análisis de laboratorio

Función renal

Se han informado elevaciones de creatinina y proteinuria en suero en pacientes que tomaron Everolimus (ver REACCIONES AD- VERSAS). La incidencia de los aumentos de grado 3 y 4 de la creatinina sérica fue de hasta el 2% y hasta el 1%, respectivamente. La incidencia de proteinuria de grado 3 y 4 fue de hasta el 1% y hasta el 0,5%, respectivamente. Se recomienda vigilancia de la función renal, que incluye determinación de urea (BUN), proteinuria o creatinina sérica antes del inicio del tratamiento con Everolimus y periódicamente durante el tratamiento.

Glucemia

Se han notificado casos de hiperglucemia en pacientes que tomaron Everolimus. Se recomienda el control de la glucemia en ayu- nas antes de iniciar el tratamiento. Se debe realizar un seguimiento más frecuente cuando se administran en forma concomitante a **Gineva**® otros medicamentos que pueden aumentar la glucemia. Antes de iniciar el tratamiento con **Gineva**® la glucemia debe estar perfectamente regulada.

Lípidos en sangre

Se han notificado casos de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en pacientes que tomaron Everolimus. Se recomienda el control de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia antes de iniciar el tratamiento con **Gineva**® y periódicamente durante el tratamiento, así como un tratamiento médico adecuado.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

La exposición a Everolimus resultó aumentada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh A), moderada (Child- Pugh B) y grave (Child- Pugh C)(ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

No se encuentra recomendado el uso de **Gineva**® en pacientes ≥ de 18 años con disfunción hepática grave (clase C de Child- Pugh), salvo que el beneficio potencial supere el riesgo (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN/ MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIE- DADES FARMACOLÓGICAS).

No se encuentra recomendado el uso de **Gineva**® en pacientes menores de 18 años con TSC y SEG4 que presentan insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C) (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN/ MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Las complicaciones en la cicatrización de heridas es un efecto de clase farmacológica de los derivados de rapamicina. Por lo tan- to, Everolimus retrasa la cicatrización de heridas y aumenta la aparición de complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, como la dehiscencia de la herida, la infección de la herida, la hernia incisional, el linfocele y el seroma. Estas complica- ciones relacionadas con la herida pueden requerir intervención quirúrgica. Tener precaución con el uso de **Gineva**® en el período prequirúrgico.

Riesgo de infección o reducción de la respuesta inmunitaria con la vacunación

Los inmunosupresores pueden disminuir la respuesta inmune a las vacunas, y éstas pueden llegar a ser menos eficaces durante el tratamiento con Everolimus. Evitar la aplicación de vacunas atenuadas durante el tratamiento con **Gineva**®, como por ejemplo, la antisarampiónsa, antiparotídica, antirrubélica, antipoliomielítica oral, la BCG (antituberculosa), la antiamparilica, la vacuna contra la varicela y la vacuna antitífidea elaborada con la cepa TY21 a de S. typhi.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas atenuadas durante el tratamiento con Everolimus. Debido al posible aumento del riesgo de infección, evitar el uso de vacunas atenuadas y el contacto cercano con personas que hayan recibido vacunas atenuadas durante el tratamiento con **Gineva**®.

Los pacientes pediátricos con TSC que tienen SEG4 que no requieren tratamiento inmediato deben completarla serie de inmu- nizaciones con vacunas atenuadas recomendadas para la infancia de acuerdo al calendario de vacunación local antes del inicio de la terapia con **Gineva**®.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Pacientes de edad avanzada

Análisis de datos de seguridad los pacientes ≥ 65 años han demostrado que este grupo de pacientes ha desarrollado reacciones adversas que determinaron la suspensión del tratamiento con Everolimus. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron neumonitis (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial), estomatitis, fatiga y disnea.

Parámetros hematológicos

Se han notificado casos de disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en pacientes tratados con Everolimus (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda el control de los parámetros hematológicos mediante la realización de un hemogra- ma completo antes del inicio del tratamiento con Everolimus y en forma periódica durante el tratamiento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Everolimus es sustrato del CYP3A4 y también es sustrato e inhibidor moderado de la bomba de expulsión de fármacos Pgp. Por lo tanto, los fármacos que afecten al CYP3A4/ glucoproteína P (Pgp) afectarán la farmacocinética de Everolimus.

Se observó que *in vitro* Everolimus es un inhibidor competitivo del CYP3A4 y un inhibidor mixto del CYP2D6.

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Everolimus:

sustancias que inhiben la actividad del CYP3A4, es decir, que disminuyen el metabolismo de Everolimus, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de Everolimus.

Los inhibidores de Pgp, sustancias que pueden disminuir la expulsión de Everolimus de los enterocitos, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Everolimus.

Inhibidores potentes del CYP3A4: se debe evitar durante el tratamiento con Everolimus el uso concomitante de inhibidores poten- tes del CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, daritromicina y telitromicina.

Se observó un incremento clínicamente significativo de la concentración plasmática de Everolimus en sujetos sanos que habían recibido Everolimus conjuntamente con ketoconazol.

Inhibidores moderados del CYP3A4 y de la Pgp: se requiere cautela en el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A4 como eritromicina, verapamilo, cidosporina, fluconazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant y de la Pgp durante el tratamiento con **Gineva**®. Se debe reducir la dosis de **Gineva**® si se utilizan en forma concomitante Inhibidores moderados del CYP3A4 y de la Pgp (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN/ MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Evitar el consumo de pomelo, jugo de pomelo, fruta estrella o carambola (Averrhoa carambola), naranjas amargas de Sevilla y de cualquier otro alimento que pueda afectar el funcionamiento de la Pgp y del citocromo P450 durante el tratamiento con Everolimus.

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Everolimus:

Sustancias inductoras de la actividad del CYP3A4/Pgp, es decir, que aumentan el metabolismo o que aumenten la expulsión de Everolimus de los enterocitos, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Everolimus.

Se debe evitar el tratamiento concomitante de Everolimus con inductores potentes CYP3A4/Pgp. Si es requerido su uso, como por ejemplo, rifampicina, rifabutina, es necesario ajustar la dosis de Everolimus Pgp (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN/ MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Entre los inductores potentes del CYP3A4 y/o de la Pgp, que pueden aumentar el metabolismo y reducir las concentraciones plasmáticas de Everolimus se encuentran el hipérico o hierba de San Juan (Hypericum perforatum), anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital y fenitoina y antirretrovirales como efavirenz y nevirapina.

Agentes a los que Everolimus puede alterar su concentración plasmática:

Estudios en sujetos sanos han demostrado que no existen interacciones clínicamente significativas entre Everolimus y dos inhi- bidores de la HMG-CoA reductasa como simvastatina (un sustrato del CYP3A4) y pravastatina (un sustrato del CYP2D6). Análisis farmacocinéticos poblacionales no han puesto en evidencia modificación de la forma de depuración de 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; por tanto, Everolimus puede afectar la biodisponibilidad de los fármacos administrados conjuntamente, que son sustratos de CYP3A4 y/o de Pgp.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones en edad reproductiva

Embarazo

Resumen de riesgos.

No se disponen de datos suficientes en mujeres embarazadas para informar sobre los riesgos de exposición de Everolimus durante el embarazo.

En estudios con animales, Everolimus causó toxicidades embrio-fetales en ratas cuando se administró durante el período de organogénesis en exposiciones maternas que fueron más bajas que las exposiciones en humanos a la dosis recomendada de Everolimus 10 mg por vía oral una vez al día. **Gineva**® no debe ser utilizado en mujeres embarazadas, a menos que los posibles

beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

Datos de animales

En estudios de reproducción animal, la administración oral de Everolimus a ratas hembra antes del apareamiento y a través de la organogénesis indujo toxicidades embrio-fetales, incluido el aumento de la reabsorción, la preimplantación y la pérdida posterior a la implantación, la disminución del número de fetos vivos y la malformación (por ejemplo, hendidura esternal) y retraso del desarrollo esquelético. Estos efectos ocurrieron en ausencia de toxicidades maternas. Las toxicidades embrio-fetales en ratas se produjeron a dosis de ≥ 0,1 mg / kg (0,6 mg / m³) con exposiciones resultantes de aproximadamente el 4% de la exposición humana a la dosis recomendada de Everolimus 10 mg por vía oral una vez al día según el área bajo la curva (ABC). En conejos, se observó toxicidad por embriones al aumentar la reabsorción a una dosis oral de 0,8 mg / kg (9,6 mg / m³), aproximadamente 1,6 veces la dosis recomendada de Everolimus 10 mg por vía oral una vez al día o la dosis media administrada a pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC), astrocitoma de células gigantes subependimarias asociadas (SEG4), y 1,3 veces la dosis media administrada a pacientes con crisis de inicio parcial asociadas con TSC según el área de superficie corporal. El efecto en conejos se produjo en presencia de toxicidades maternas.

En un estudio de desarrollo pre y post natal en ratas, los animales se dosificaron desde la implantación hasta la lactancia. A la dosis de 0,1 mg / kg (0,6 mg / m³), no hubo efectos adversos en el parto y la lactancia o signos de toxicidad materna; sin embargo, hubo reducciones en el peso corporal (hasta un 9% de reducción con respecto al control) y en la supervivencia de las crías (~ 5% murieron o desaparecieron). No hubo efectos relacionados con el fármaco en los parámetros de desarrollo (desarrollo morfológico, actividad motora, aprendizaje o evaluación de la fertilidad) en la descendencia.

Lactancia

No se disponen de datos sobre la presencia de Everolimus o sus metabolitos en leche humana, los efectos de Everolimus en el lactante o en la producción de leche. Estudios en animales indican que Everolimus y sus metabolitos pasaron a la leche de ratas lactantes a una concentración 3.5 veces mayor que en el suero materno. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes se aconseja a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con **Gineva**® y durante las 2 semanas posteriores a la última dosis.

Mujeres y varones en edad reproductiva

Anticoncepción

De acuerdo a los datos obtenidos en animales Everolimus puede causar daño fetal. Por tal motivo las mujeres con capacidad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos eficaces (que resulten en una tasa de embarazos anual < 1% cuando se utilizan correctamente) durante el tratamiento con **Gineva**® y durante las 8 semanas posteriores a la última dosis. No debe prohibirse intentar tener hijos a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con **Gineva**®.

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo de mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar **Gineva**®.

Infertilidad

Datos en animales

En estudios de reproducción en animales no se vio afectada le fertilidad en hembras. Sin embargo, fueron observadas pérdidas preimplantación. En ratas macho se observó alteración de la morfología testicular con dosis de 0,5 mg/kg o mayor. Se observó disminución de la motilidad de los espermatozoides, del recuento de espermatozoides y de las concentraciones plasmáticas de testosterona con dosis de 5 mg/kg, que se sitúa en el rango de exposición terapéutico similar a los de la dosis clínica de Everolimus 10 mg por vía oral una vez al día y deterioro de la fecundidad animal. Se observaron signos de reversibilidad.

Datos en humanos

Pueden verse comprometidas tanto la fertilidad masculina como la femenina por el tratamiento con Everolimus (ver Toxicidad preclínica).

En pacientes mujeres que tomaban Everolimus se observaron irregularidades menstruales, amenorrea secundaria y aumentos en la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH). Sobre la base de estos hallazgos, Everolimus puede afectar la fertilidad en pacientes mujeres.

En pacientes masculinos que tomaban Everolimus se han notificado casos de azoospermia reversible. Sobre la base de estos ha- llazgos, Everolimus puede afectar la fertilidad en pacientes masculinos.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y maquinarias

No han sido estudiados los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

- neumonitis no infecciosa.
- infecciones.
- reacciones de hipersensibilidad severas.
- angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA (consulte Advertencias y precauciones).
- estomatitis.
- insuficiencia renal.
- complicaciones en la cicatrización de heridas.
- vigilancia y análisis de laboratorio.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥1/10) reportadas en estudios clínicos, relacionadas al tratamiento con Evero- limus fueron (en orden decreciente): estomatitis, exantema, fatiga, diarrea, infecciones, náuseas, falta de apetito, anemia, disgeu- sia, neumonitis, edemas periféricos, hiperglucemia, astenia, prurito, pérdida de peso, hipercolesterolemia, epistaxis, tos y cefalea. Las reacciones de grado 3 más frecuentes fueron: estomatitis, anemia, hiperglucemia, fatiga, infecciones, neumonitis, diarrea, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, linfopenia, proteinuria, hemorragia, hipopotasemia, erupción cutánea, hiper- tensión, incremento de aspartato aminotransferasa (AST), incremento de alanina aminotransferasa (ALT), neumonía y diabetes mellitus.

La Tabla presenta la categoría de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en el análisis agrupado que se consideró para la agrupación de datos de seguridad. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y sis- temas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000) muy raras (<1/10.000)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en Oncología

Infecciones	
Muy frecuentes	Infecciones ^a .
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia.
Frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia.
Poco frecuentes	Pancitopenia.
Raras	Aplasia pura de glóbulos rojos.
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia.
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hipertiropia, hipopotasemia, deshidratación, hipocalemia.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Disgeusia, cefalea.
Poco frecuentes	Ageusia.
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Edema palpebral.
Poco frecuentes	Conjuntivitis.
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hemorragia ^b , hipertensión.
Poco frecuentes	Sofocos, trombosis venosa profunda.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Neumonitis ^c , epistaxis, tos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea.
Poco frecuentes	Hemoptisis, embolismo pulmonar.
Raras	Síndrome de distress respiratorio agudo.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^d , diarrea, náusea.
Frecuentes	Vómitos, sequedad en la boca, dolor abdominal, inflamación de las mucosas, dolor bucal, dispepsia, disfagia.
Trastornos hepatobiliares	
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, onicodiasis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, exfoliación de la piel, lesión cutánea.
Raras	Angioedema.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria ^a , aumento de creatinina en sangre, insuficiencia renal ^a .
Poco frecuentes	Aumento de la orina durante el día, insuficiencia renal aguda ^a .
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Menstruación irregular ^e .
Poco frecuentes	Amenorrea ^e .
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico.
Frecuentes	Pirexia.
Poco frecuentes	Dolor en el pecho no cardíaco, alteración en la cicatrización de heridas.
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Disminución del peso.
<p>^a Ver también ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES</p> <p>^b Incluye todas las reacciones dentro de la clasificación de sistemas órganos «infecciones e infestaciones» incluyendo (frecuentes) neumonía, infección del tracto urinario; (poco frecuentes) bronquitis, herpes zóster, sepsis, abscesos, y casos aislados de infecciones oportunistas [p.ej. aspergilosis, candidiasis, neumonía por Pneumocystis jirovecii (carinii) (NPI, NPC) y hepatitis B y (raras) miocarditis vírica.</p> <p>^b Incluye diferentes acontecimientos de sangrado de diversas localizaciones no enumerados individualmente.</p> <p>^c Incluye (muy frecuentes) neumonitis, (frecuentes) enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar y (raras) hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis.</p> <p>^d Incluye (muy frecuentes) estomatitis (frecuentes) estomatitis aftosa, úlceras en la boca y en la lengua y (poco frecuentes) glosodinia, glositis.</p> <p>^e Frecuencia basada en el número de mujeres de 10 a 55 años de edad en los datos agrupados.</p>	

Anomalías en los análisis de laboratorio

En la base de datos de estudios en oncología se informaron las siguientes anomalías más importantes con incidencia ≥ 1/10 (muy frecuentes, enumeradas en frecuencia decreciente):

- Hematológicas: disminución de hemoglobina, disminución de linfocitos, disminución de células blancas, disminución de plaque- tas, disminución de neutrófilos (o colectivamente como pancitopenia).

- Bioquímicas: incremento de la glucosa (ayunas), aumento del colesterol, aumento de triglicéridos, aumento de AST, aumento de ALT, aumento de la creatinina, disminución del potasio y disminución de la albúmina.

La mayoría de las anomalías en los análisis de laboratorio ≥ 1/10 fueron leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Las anomalías de grado 3 / 4, hematológicas y químicas incluyen:

- Hematológicas: disminución de linfocitos, disminución de la hemoglobina (frecuente), disminución de neutrófilos, recuento plaquetario disminuido, disminución de glóbulos blancos (todas frecuentes).

- Bioquímicas: incremento de la glucosa (ayunas) (muy frecuentes), disminución del fosfato, potasio disminuïdo, aumento de AST, aumento de ALT, aumento de creatinina, aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos y disminución de la albúmina (todas frecuentes).

Tabla de reacciones adversas notificadas en estudios en TSC

Infecciones	
Muy frecuentes	Nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, sinusitis, infección del tracto urinario.
Frecuentes	Faringitis, otitis media, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis viral, gingivitis.
Poco frecuentes	Herpes zoster, bronquitis viral.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hipercolesterolemia.
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hiperdipemia, hipofosfatemia, hiperglucemia.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio, agresión, irritabilidad.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea.
Poco frecuentes	Disgeusia.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión, linfedema.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos.
Frecuentes	Epistaxis.
Poco frecuentes	Neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^a , diarrea, vómitos.
Frecuentes	Constipación, náuseas, dolor abdominal, flatulencia, dolor bucal, gastritis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Acné, rash ^b .
Frecuentes	Piel seca, dermatitis acneiforme [.]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Angioedema.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy frecuentes	Amenorrea ^c , menstruación irregular ^c .
Frecuentes	Menorragia, hemorragia vaginal, quiste ovárico.
Poco frecuentes	Retraso en la menstruación ^c .
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fiebre, fatiga.
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Incremento en sangre de lactato deshidrogenasa, incremento en sangre de la hormona luteinizante.
Poco frecuentes	Incremento en sangre de la hormona folículo estimulante.
<p>^a Incluye muy frecuente: estomatitis, úlceras bucales, úlceras aftosas; frecuentes: úlcera de lengua, úlcera labial; poco frecuentes: dolor gingival, glositis.</p> <p>^b Incluye frecuentes: erupción cutánea; erupción cutánea eritematosa; poco frecuentes: erupción generalizada, eritema, erupción maculopapular, erupción macular.</p> <p>^c Frecuencia basada en el número de mujeres de 10 a 55 años de edad en los durante el tratamiento incluídas en el agrupamiento de seguridad.</p>	

Anomalías en los análisis de laboratorio clínicamente relevantes

En la base de datos de TSC se informaron las siguientes anomalías clínicamente relevantes con incidencia ≥ 1/10 (muy frecuentes, enumeradas en frecuencia decreciente):

- Hematológicas: aumento el tiempo de tromboplastina parcial, disminuón de neutrófilos, disminución de hemoglobina, disminuón de células blancas de la sangre, disminución del recuento de plaquetas y disminución del recuento de linfocitos.

- Bioquímica: aumento del colesterol, aumento de triglicéridos, aumento de AST, aumento de ALT, disminución del fosfato, au- mento de la fosfatasa alcalina e incremento de la glucosa (ayunas).

Casi todas las anomalías en los análisis de laboratorio fueron leves (grado 1) o moderadas (grado 2). Las anomalías de grado 3/ 4, hematológicas y químicas incluyen:

- Hematológicas: disminución de neutrófilos, aumentos del tiempo de tromboplastina parcial, disminución de la hemoglobina (frecuente), disminuón de linfocitos, disminución de glóbulos blancos (poco frecuentes).

- Bioquímicas: disminución del fosfato, aumento de

Gineva®

Everolimus 5 mg

Everolimus 10 mg

Comprimidos

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Ante cualquier duda consulte a su médico o farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos. No lo utilice para otras enfermedades.
Si alguno de los efectos adversos lo afecta en forma severa o si Ud. nota cualquier efecto adverso que no esté documentado en este prospecto, por favor hágase saber a su médico o farmacéutico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Gineva® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué debe saber antes de iniciar el tratamiento con Gineva®?
3. ¿Cómo utilizar Gineva®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Gineva®?
5. Conservación de Gineva®.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. **¿Qué es Gineva® y para qué se utiliza?**
Gineva® contiene Everolimus, un agente antineoplásico, utilizado para tratar algunos tipos de tumores. Gineva® actúa disminuyendo el aporte de sangre al tumor, retrasando y disminuyendo el crecimiento y la diseminación del tumor. Puede ser usado para tratar ciertos tumores en el adulto y también para evitar el crecimiento de otras células no cancerosas asociadas a un desorden genético llamado esclerosis tuberosa (ET) o complejo de esclerosis tuberosa en niños o adultos (TSC).
Se puede utilizar en adultos para las siguientes situaciones:
• tumores neuroendocrinos avanzados (NET) que se originan en el estómago, intestino, pulmón o páncreas.
• cáncer de riñón avanzado (carcinoma de células renales avanzado (RCC)).
• astrocitoma subependimario de células gigantes (tumor de cerebro específico (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET)).
• cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas, en las que otros tratamientos (denominados «inhibidores de la aromatasa no esteroideos») no pueden continuar manteniendo la enfermedad bajo control. Se administra junto con un tipo de medicamento denominado exemestano, un inhibidor de la aromatasa esteroide, que se utiliza para el tratamiento hormonal del cáncer.
• complejo de esclerosis tuberosa (TSC) con angiomiolipoma renal (un tipo de tumor renal) que no requiere cirugía inmediata.

¿Qué contiene Gineva®?
Cada comprimido de Gineva® contiene Everolimus (*) como principio activo y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio. (*) contiene butilhidroxitolueno. Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

2. **¿Qué debe saber antes de iniciar el tratamiento con Gineva®?**
Gineva® debe ser indicado por un médico con experiencia en los tratamientos oncológicos y/o en el tratamiento de la esclerosis tuberosa (ET). Siga las instrucciones de su médico. Estas pueden ser diferentes de la información general suministrada en este prospecto.
Gineva® puede provocar complicaciones en la cicatrización de heridas. Infórmele a su médico si va a someterse a una cirugía, si ha tenido una cirugía recientemente o si todavía tiene una herida no curada, por una cirugía o por cualquier otra causa.
Durante el tratamiento con Gineva® se le realizarán análisis de sangre en forma periódica (recuento de glóbulos blancos, rojos y plaquetas) para saber si Everolimus le está produciendo algún efecto no deseado en estos tipos de células. También se le realizarán en forma periódica análisis de sangre para evaluar la función renal (por medio de la determinación de creatinina), la función hepática (a través de la determinación de las transaminasas), los niveles de glucosa y de colesterol en sangre. Se le realizarán estos controles debido a que Everolimus puede alterar estas pruebas.

No debe tomar Gineva®
Si es alérgico a Everolimus o a cualquier otro medicamento relacionado con Everolimus, como Sirolimus (rapamicina) o temsirolimus, o cualquiera de los componentes de la formulación. Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, infórmele a su médico y no tome Gineva®.
Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Precauciones y advertencias
Tenga cuidado especial con Gineva®
Si usted presenta alguna de las siguientes situaciones, informe a su médico antes de comenzar a tomar Gineva®:
• si tiene problemas en el hígado o si ha tenido una enfermedad que pudo haber afectado su hígado. En este caso su médico le prescribirá una dosis de Gineva® diferente.
• si tiene diabetes (alto nivel de azúcar en sangre) Everolimus puede causar un aumento de los niveles de azúcar en sangre y empeorar la diabetes. En estos casos puede requerir un tratamiento con insulina o con un hipoglucemiante oral. Informe a su médico si padece diabetes, si tiene sed excesiva o si necesita orinar con mayor frecuencia.
• si tiene alto nivel de colesterol Everolimus puede causar un aumento de los niveles de colesterol y de otras grasas en sangre.
• si tiene alguna infección. En ese caso puede ser que traten su infección antes de iniciar el tratamiento con Gineva®.
• si tuvo hepatitis B, debido a que Everolimus puede reactivar la infección durante el tratamiento.
• si tiene alguna herida no cicatrizada por una cirugía o por cualquier otra razón o si recientemente fue intervenido quirúrgicamente. Everolimus puede aumentar el riesgo de sufrir complicaciones en la cicatrización de heridas.
• si está tomando otros medicamentos.
• si necesita que le administren alguna vacuna.
• si está embarazada, si sospecha que está embarazada o si existe alguna posibilidad de estar embarazada durante el tratamiento con Gineva®.
• si está amamantando.
• Gineva® contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Debido a que Everolimus puede producir:
• debilitamiento del sistema inmunitario, por lo tanto puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones durante el tratamiento con Everolimus.
• puede afectar la función renal, por lo tanto su médico evaluará su función renal al inicio del tratamiento y luego en forma periódica durante el tratamiento con Everolimus.
• puede causar dificultad para respirar, tos y fiebre.
Informe a su médico desarrolla alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Everolimus.

Antes de iniciar el tratamiento con Gineva® usted debe saber:
Problemas respiratorios o pulmonares: los pacientes pueden desarrollar problemas respiratorios o pulmonares como neumonitis, embolia pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria aguda. Contáctese inmediatamente con su médico si desarrolla síntomas respiratorios y/o pulmonares nuevos o que se agravan, como tos, dolor de pecho, falta de aire. Ante estas situaciones debe informarnos inmediatamente a su médico ya que el desarrollo de eventos respiratorios o pulmonares graves pueden llegar a ser potencialmente mortales. Su médico puede interrumpir su tratamiento con Gineva® de forma temporal o permanente y medicarlo para mejorar los eventos adversos respiratorios y/o pulmonares. Una vez que tales eventos mejoran su médico decidirá si reinicia el tratamiento con Gineva® o no.
Infecciones: Everolimus puede aumentar la posibilidad de desarrollar infecciones como neumonía, infecciones en las vías urinarias, infecciones micóticas o infecciones virales, incluyendo la reactivación del virus de hepatitis B. Algunas infecciones pueden tener consecuencias graves potencialmente mortales. Informe de inmediato a su médico si desarrolla alguno de estos eventos adversos (si desarrolla algún tipo de infección). Su médico puede interrumpir su tratamiento con Gineva® de forma temporal o permanente y medicarlo para mejorar los eventos adversos. Una vez que tales eventos mejoran su médico decidirá si reinicia el tratamiento con Gineva® o no.
Reacciones alérgicas: si durante el tratamiento con Gineva® presenta hinchazón de la lengua o de las vías respiratorias y/o presenta dificultad para respirar estos signos pueden deberse a una reacción alérgica seria. Si experimenta alguno de estos signos contáctese inmediatamente con un médico.
Úlceras bucales (estomatitis): durante el tratamiento con Everolimus los pacientes pueden desarrollar úlceras bucales o

lesiones bucales. Informe inmediatamente a su médico si tiene úlceras en la boca, dolor o malestar bucal. Su médico puede interrumpir su tratamiento con Gineva® de forma temporal o permanente y tratarlo para mejorar los eventos adversos. Le podrá indicar un enjuague y/o geles bucales y otros productos. Debido a que algunos enjuagues y geles bucales pueden agravar las úlceras bucales, no pruebe ningún producto sin consultar a su médico. Una vez que tales eventos mejoran su médico podrá reiniciar el tratamiento con Gineva® con la misma dosis o con una dosis menor.
Trastornos renales: en algunos pacientes que recibieron tratamiento con Everolimus se observó que desarrollaron insuficiencia renal. La insuficiencia renal puede ser grave y potencialmente mortal. Por tal motivo su médico controlará en forma periódica durante el tratamiento su función renal.
Vacunación: si durante el tratamiento con Gineva® necesita recibir alguna vacuna consulte con su médico antes de recibir la dosis de vacuna. Para los niños con SEGa considerar completar la serie de vacunas recomendadas en la infancia de acuerdo al calendario de vacunación local antes del inicio de la terapia con Gineva®.
Gineva® y otros medicamentos
Everolimus puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos. Puede ser necesario modificar la dosis de Gineva®.
Debe informar a su médico si está utilizando o si utilizó recientemente otros medicamentos, incluyendo los medicamentos adquiridos sin receta.
Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de los efectos adversos de Gineva®:
• ketoconazol, itraconazol, voriconazol, o fluconazol y otros medicamentos antifúngicos utilizados para tratar las infecciones por hongos.
• claritromicina, telitromicina o eritromicina, antibióticos utilizados para tratar las infecciones bacterianas.
• ritonavir y otros medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH/SIDA.
• verapamilo o diltiazem, utilizados para tratar problemas del corazón o presión arterial alta.
• dronedarona, un medicamento utilizado para ayudar a regular el latido de su corazón.
• ciclosporina, un medicamento utilizado para prevenir que el cuerpo rechace los órganos trasplantados.
• imatinib, utilizado para inhibir el crecimiento de células anormales.
• inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (como ramipril) utilizados para tratar la presión arterial elevada u otros problemas cardiovasculares.
Los siguientes pueden reducir la eficacia de Gineva®:
• rifamicina, utilizada para tratar la tuberculosis (TB).
• efavirenz o nevirapina, utilizados para tratar la infección por VIH/SIDA
• hierba de San Juan (Hypericum perforatum), un producto a base de plantas utilizado para tratar la depresión y otras afecciones.
• dexametasona, un corticosteroide utilizado para tratar una amplia variedad de situaciones incluyendo problemas inflamatorios o inmunes.
• fenitoína, carbamacepina o fenobarbital y otros antiepilepticos utilizados para controlar las convulsiones.
Durante el tratamiento con Gineva® se deberá evitar el uso de estos medicamentos. Si está tomando alguno de ellos su médico podrá sustituirlo por otro, o bien modificar la dosis de Everolimus para evitar la aparición de eventos adversos adicionales provocados por la administración concomitante de estos medicamentos con Gineva®.
Los pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa que estén tomando medicamentos anticonvulsivantes, una modificación en la dosis de estos medicamentos puede requerir un cambio en la dosis de Everolimus.
Mientras esté bajo tratamiento con Gineva® no debe iniciar una terapia con ningún medicamento nuevo sin consultar a su médico que le indicó el tratamiento con Gineva®, incluyendo medicamentos de venta libre y hierbas, derivados de hierbas o medicinas alternativas.
Gineva® y los alimentos o bebidas:
Gineva® se deberá tomar siempre a la misma hora y siempre en ayuno o siempre con comidas. No debe consumir pomelo, jugo de pomelo, tamarindo, fruta estrella o naranjas de Sevilla mientras esté tomando Gineva® ya que puede aumentar la concentración de Gineva® en sangre.
Pacientes mayores de 65 años: no requiere ajuste de dosis
Niños y adolescentes: no se encuentra indicado el uso de Gineva® en niños para las siguientes indicaciones: Tratamiento de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos o cáncer avanzado de riñón, tratamiento de TSC con angiomiolipoma renal.
Sin embargo puede ser utilizado en niños a partir de los tres años de edad y adolescentes que tengan función hepática normal para:
Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa.
Embarazo, lactancia y fertilidad
Embarazo
No se recomienda el uso de Gineva® durante el embarazo ya que puede causar daño fetal. Debe informar a su médico si está embarazada o si piensa que puede estarlo. Su médico evaluará junto con usted el riesgo de recibir Gineva® durante el embarazo.
Lactancia
No debe amamantar durante el tratamiento con Gineva® y durante dos semanas después de haber finalizado el tratamiento con Gineva®, debido a que puede ser perjudicial para su bebé. Informe a su médico si está amamantando.
Mujeres en edad reproductiva y pacientes varones
Gineva® puede afectar la fertilidad femenina y masculina. Si es hombre y desea ser padre, consulte a su médico. Las mujeres que están en edad reproductiva deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo (como pastillas o preservativo) durante el tratamiento con Gineva® y continuarlo durante 8 semanas después de haber suspendido o finalizado el tratamiento. Si a pesar de estas medidas cree estar embarazada informe inmediatamente a su médico antes de tomar más Gineva®.
Se han observado ausencia de periodos menstruales (amenorrea secundaria) en algunas mujeres en tratamiento con Gineva®.
3. ¿Cómo utilizar Gineva®?
Siga las indicaciones de administración que le indique su médico. En caso de dudas consulte nuevamente a su médico. Su médico le dirá cuántos comprimidos debe tomar. No cambie la dosis sin consultar antes con su médico. No deje de tomar Gineva®, a menos que su médico se lo haya indicado.
Si durante el tratamiento con Gineva® usted presenta determinados eventos adversos, su médico puede disminuir la dosis de Gineva® o suspender el tratamiento durante un breve periodo de tiempo o definitivamente.
• Tratamiento de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados, cáncer de riñón avanzado o TSC con angiomiolipoma renal.
La dosis recomendada es de 10 mg diarios. Su médico podrá indicarle una dosis más alta o más baja de acuerdo a la necesidad de su tratamiento personal (por ejemplo si tiene problemas en hígado su médico puede indicarle dosis menores de Gineva®, o si está tomando ciertos medicamentos en forma concomitante su médico podrá modificar la dosis de Gineva®.
• Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa: Su médico le indicará la dosis de Gineva® teniendo en cuenta su tamaño corporal, su funcionamiento hepático y si está tomando otros medicamentos.
Durante el tratamiento con Gineva® se le realizarán análisis de sangre para medir la cantidad de Gineva® en sangre y determinar la mejor dosis diaria de Gineva® para usted.
Deberá seguir en forma cuidadosa las instrucciones que le indique su médico acerca de cuánto Gineva® debe tomar. Gineva® no deberá utilizarse en niños y adolescentes (menores de 18 años) que tengan problemas hepáticos.

¿Cuándo tomar Gineva®?
Debe tomar la dosis de Gineva® una vez al día, a la misma hora, siempre con alimento o siempre sin alimentos. Es importante que tome Gineva® a la misma hora todos los días para mantener constante la cantidad del medicamento en sangre.
¿Cómo tomar Gineva®?
Los comprimidos deben ser administrados por vía oral, a la misma hora todos los días siempre con alimento o siempre sin alimentos.

Tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua. Los comprimidos no deben triturarse ni masticarse. Si usted toma comprimidos de **Gineva®** para el tratamiento de astrocitoma subependimario de células gigantes asociado a esclerosis tuberosa y no puede tragar comprimidos debe proceder del siguiente modo:

- colocar el o los comprimidos correspondientes a la dosis en un vaso con agua (conteniendo aproximadamente 30 ml de agua)
- mezclar suavemente hasta que los comprimidos se hayan disuelto (aproximadamente tardan 7 minutos en disolverse) y tomar inmediatamente.
- enjuagar el vaso con la misma cantidad de agua (aproximadamente 30 ml) y tomar el contenido del vaso para asegurar la toma completa de la dosis.

Continúe el tratamiento por el tiempo que su médico se lo indique.

Si tomó más Gineva® del que debe

Si tomó más comprimidos de los que debe, o alguna persona lo tomó en forma accidental, consulte con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente. Lleve el envase con el prospecto e información para pacientes para que el médico sepa lo que ha tomado. Puede ser necesario un tratamiento urgente. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247.
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532**.

Si olvidó tomar la dosis de Gineva®

Si olvidó tomar **Gineva®**, puede tomar la dosis olvidada hasta 6 horas después del horario habitual de la toma del medicamento. Si transcurrieron más de 6 horas del horario habitual de toma del medicamento, no tome la dosis por ese día. Al día siguiente tome **Gineva®** en su horario habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Gineva®?

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

INTERROMPA el tratamiento con **Gineva®** y busque ayuda médica inmediatamente si usted o su hijo experimentan alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica:

- dificultad para respirar o tragar.
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- picazón intensa de la piel, con erupción de color rojo o bultos en la piel.

Algunos de los efectos adversos pueden ser serios.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, informe inmediatamente a su médico ya que esto podría tener consecuencias potencialmente mortales.

Efectos adversos observados durante el tratamiento de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados y cáncer de riñón avanzado.

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

- Aumento de la temperatura, escalofríos (signos de infección).
- Fatiga, pérdida de apetito, náuseas, ictericia (color amarillento de la piel) o dolor en la parte superior derecha del abdomen, heces claras y orina oscura (también pueden ser signos de reactivación de la Hepatitis B).
- Fiebre, tos, dificultad para respirar, estertores (signos de inflamación del pulmón, también conocida como neumonitis).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sed excesiva, elevada eliminación de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (signos de diabetes).
- Sangrado (hemorragia), por ejemplo en la pared intestinal.
- Disminución importante de la eliminación de orina (signo de insuficiencia renal).

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

- Sensación de falta de aire, dificultad para respirar al estar acostado, hinchazón de los pies o piernas (signos de insuficiencia cardíaca).
- Sarpillido, picazón, urticaria, dificultad para tragar o respirar, mareos (signos de una reacción alérgica grave, también conocida como hipersensibilidad).
- Hinchazón y/o dolor en una de las piernas, normalmente en la pantorrilla, enrojecimiento o calor en la piel en el área afectada (signos de bloqueo de un vaso sanguíneo (vena) en las piernas causado por un coágulo en la sangre).
- Inicio repentino de problemas para respirar, dolor en el pecho o tos con sangre (signos potenciales de embolismo pulmonar, una situación que aparece cuando se bloquean una o más arterias en los pulmones).
- Disminución importante en la eliminación de orina, hinchazón en las piernas, sensación de confusión, dolor en la espalda (signos de insuficiencia renal repentina, también conocida como insuficiencia renal aguda).

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Dificultad para respirar o respiración rápida (signos de síndrome de distress respiratorio o de síndrome de dificultad respiratoria aguda).
- Inflamación de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin deficiencia respiratoria (angioedema).

Efectos adversos graves observados durante el tratamiento del TSC.

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

- Fiebre, tos, dificultad para respirar, estertores (signos de inflamación del pulmón).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Hinchazón, sensación de pesadez u opresión, dolor, movilidad limitada de las partes del cuerpo, posible signo de acumulación anormal de líquido en los tejidos blandos debido a una obstrucción del sistema linfático (linfedema).
- Erupción cutánea, prurito, urticaria, dificultad para tragar o respirar, mareos (signos de una reacción alérgica grave, también conocida como hipersensibilidad).

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

- Erupción de pequeñas ampollas llenas de líquido, que aparecen sobre la piel enrojecida, signos de infección viral que puede ser potencialmente grave (Herpes zoster).
- Fiebre, tos, dificultad para respirar, estertores (signos de inflamación del pulmón, también conocida como neumonía)
- Inflamación de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin deficiencia respiratoria (angioedema).

Otros posibles efectos adversos de Gineva®:

A continuación se enumeran otros efectos adversos. Si sufre efectos adversos graves, informe a su médico. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados y normalmente desaparecen luego de unos pocos días de la interrupción del tratamiento.

Otros efectos adversos observados durante el tratamiento de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, tumores neuroendocrinos avanzados y cáncer de riñón avanzado.

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

- Nivel alto de azúcar en la sangre (hiperglucemia).
- Pérdida de apetito.
- Alteración del gusto (disgeusia).
- Dolor de cabeza.
- Sangrado nasal (epistaxis).
- Tos.
- Úlceras en la boca.
- Molestias en el estómago incluyendo sensación de mareo (náusea) o diarrea.
- Erupción en la piel.
- Picazón (prurito).
- Sensación de debilidad o cansancio.
- Cansancio, dificultad para respirar, mareo, palidez de la piel, signos de un nivel bajo de glóbulos rojos (anemia).
- Hinchazón de los brazos, manos, pies, tobillos u otras partes del cuerpo (signos de edema).
- Pérdida de peso.
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hipercolesterolemia).

Si alguno de estos efectos lo afecta severamente, informe a su médico.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sangrado espontáneo o hematomas (signos de un nivel bajo de plaquetas, también conocido como trombocitopenia).
- Dificultad para respirar (disnea).
- Sed, baja eliminación de orina, orina oscura, piel seca enrojecida, irritabilidad (signos de deshidratación).
- Problemas para dormir (insomnio).
- Dolor de cabeza, mareo (signo de presión arterial alta, también conocido como hipertensión).
- Fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca debidas a infecciones, signos de un nivel bajo de glóbulos blancos (leucopenia, linfopenia y/o neutropenia).
- Dificultad para respirar (disnea).
- Fiebre.
- Inflamación de la mucosa interna de la boca, estómago, intestino.
- Sequedad de la boca.
- Ardor de estómago o indigestión (dispepsia).
- Malestar (vómitos).
- Dificultad para tragar (disfagia).
- Dolor abdominal.
- Acné.
- Erupción y dolor en las palmas de las manos o las plantas de los pies (síndrome palmo-plantar).
- Enrojecimiento de la piel (eritema).

- Dolor articular.
- Dolor en la boca.
- Alteraciones en la menstruación como períodos irregulares.
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hiperlipidemia, aumento de triglicéridos).
- Nivel bajo de potasio en la sangre (hipopotasemia).
- Nivel bajo de fosfato en la sangre (hipofosfatemia).
- Sequedad de la piel, exfoliación de la piel, lesiones en la piel.
- Alteraciones en las uñas, ruptura de las uñas.
- Análisis alterados de la función del hígado (aumento de alanina y aspartato aminotransferasa).
- Análisis alterados de la función del riñón (aumento de creatinina).
- Proteínas en la orina.

Si alguno de estos efectos lo afecta severamente, informe a su médico.

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

- Debilidad, sangrado espontáneo o hematomas e infecciones frecuentes con signos como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (signos de nivel bajo de células en la sangre, también conocido como pancitopenia).
- Pérdida del sentido del gusto (ageusia).
- Tos con sangre (hemoptisis).
- Ausencia de períodos menstruales (amenorrea).
- Eliminación de orina de forma más frecuente durante el día.
- Dolor en el pecho.
- Cicatrización anormal de las heridas.

Raras (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Cansancio, dificultad para respirar, mareo, palidez en la piel (signos de un nivel bajo de glóbulos rojos, posiblemente debido a un tipo de anemia denominada aplasia eritrocitaria pura).

Si considera que alguno de estos efectos adversos lo afecta gravemente, informe a su médico.

Otros efectos adversos observados durante el tratamiento del TSC

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

- Infección del tracto respiratorio superior.
- Dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis).
- Dolor de cabeza, presión en los ojos, la nariz o las mejillas, signos de inflamación de los senos y las fosas nasales (sinusitis).
- Infección de las vías urinarias.
- Disminución del apetito.
- Cefalea.
- Tos.
- Úlceras en la boca.
- Diarrea.
- Vómitos.
- Acné.
- Erupción cutánea.
- Sensación de cansancio.
- Fiebre.
- Trastornos menstruales como la ausencia de períodos menstruales (amenorrea) o períodos irregulares.

Si alguno de estos efectos lo afecta gravemente, informe a su médico.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección del oído medio.
- Encías hinchadas y sangrantes, signos de inflamación de encías (gingivitis).
- Inflamación de la piel (celulitis).
- Dolor de garganta (faringitis).
- Sangrado espontáneo o hematomas, signos de bajo nivel de plaquetas (trombocitopenia).
- Nivel bajo de potasio en la sangre (hipopotasemia).
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hiperlipidemia, aumento de triglicéridos).
- Nivel alto de azúcar en la sangre (hiperglucemia).
- Cansancio, falta de aire, mareo, palidez en la piel, signos de un nivel bajo de glóbulos rojos (anemia).
- Fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca debidas a infecciones, signos de un nivel bajo de glóbulos blancos (leucopenia, linfopenia y/o neutropenia).
- Dolor de cabeza, mareo (signo de presión arterial alta, también conocido como hipertensión).
- Hemorragia nasal (epistaxis).
- Dolor en la boca.
- Molestias estomacales, como sensación de mareo (náuseas).
- Dolor abdominal.
- Dolores fuertes en la zona del bajo abdomen y en el área pélvica que pueden ser agudos, con irregularidades menstruales (quistes de ovario).
- Cantidad excesiva de gases en el intestino (flatulencia).
- Estreñimiento.
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hinchazón y distensión del abdomen, signos de inflamación en el tejido de revestimiento del estómago (gastritis, gastroenteritis viral).
- Un trastorno inflamatorio de la piel, caracterizado por enrojecimiento, comezón y quistes llenos de líquido que supuran, que pueden presentar escamas, costras o endurecimiento (dermatitis acneiforme).
- Sequedad de piel.
- Proteínas en orina.
- Trastornos menstruales como períodos con sangrado abundante (menorragia) o sangrado vaginal.
- Irritabilidad.
- Fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca debidas a infecciones, signos de un nivel bajo de glóbulos blancos (leucopenia, linfopenia y/o neutropenia).
- Agressión.
- Alto nivel de una enzima llamada lactato deshidrogenasa en la sangre (da información respecto del estado de salud de ciertos órganos).
- Mayor nivel de la hormona que provoca el disparo de la ovulación (aumento en sangre de la hormona luteinizante)

Si alguno de estos efectos lo afecta gravemente, informe a su médico.

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

- Tos con flema, dolor de pecho, fiebre, signos de inflamación de las vías respiratorias (bronquitis viral).
 - Alteraciones del gusto (disgeusia).
 - Trastornos menstruales como atrasos en períodos.
 - Alto nivel de la hormona reproductiva femenina (aumento en sangre de la hormona folículo estimulante).
- Si presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado en este folleto, informe a su médico. Si alguno de estos efectos lo afecta severamente, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de Laboratorio Elea Phoenix, comunicándose al **0800-333-3532**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Gineva®.

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.
Conservar en el envase original bien cerrado, al resguardo de la humedad, de la luz y del calor.

6. Contenido del envase e información adicional.

Envases conteniendo 30 comprimidos.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

MANTENER EL MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento. Este medicamento ha sido prescrito para su problema actual. No lo recomiendo a otras personas. Usted puede tomar este medicamento hasta el último día del mes indicado en el envase o en cada blister. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 59.513.
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A.,
Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | elea.com**
Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Pcia. Buenos Aires, Argentina.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Agosto/2021
508232-00 1-pm-ep



Elea