

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg****Certican®**

Inmunodepresor selectivo.

COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

El principio activo de Certican es el everolimus.

Comprimidos dispersables que contienen 0,25 mg de everolimus.

Comprimidos dispersables blancos a amarillentos, jaspeados, redondos, planos, con un borde biselado.

Comprimidos de 0,25 mg: con la marca "JO" grabada en una cara y "NVR" en la otra.

Los excipientes se detallan en el apartado EXCIPIENTES.

Puede que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en algunos países.

INDICACIONES**Trasplante de riñón y corazón**

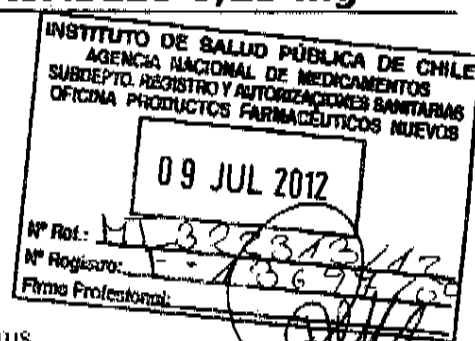
Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardíaco, Certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.

Trasplante de hígado

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, Certican debe utilizarse en asociación con el tacrolimús y con corticoesteroides.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Sólo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano y con posibilidades de controlar las concentraciones sanguíneas del everolimus deberán instituir y mantener el tratamiento con Certican.



Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Adultos

Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardíacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, administrándola lo más pronto posible después del trasplante. Para la población con trasplante hepático se recomienda una posología de 1,0 mg dos veces al día, administrando la primera dosis aproximadamente 4 semanas después del trasplante. La dosis diaria de Certican siempre debe darse en dos tomas orales (dos veces al día). Certican debe administrarse siempre con alimentos o siempre sin alimentos (véase el apartado FARMACOCINÉTICA) y al mismo tiempo que la ciclosporina en microemulsión o que el tacrolímús (véase ANÁLISIS FARMACOLÓGICO DE SANGRE).

Certican debe tomarse únicamente por vía oral.

Los comprimidos Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de usarlos. Para los pacientes que no pueden deglutir comprimidos, existe una presentación de Certican en comprimidos dispersables (véase el Prospecto Internacional de los comprimidos dispersables Certican).

Para más información véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

En los pacientes que reciben Certican puede ser necesario ajustar la dosis en función de las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta individual, el cambio de fármacos coadministrados y el cuadro clínico. La dosis puede ajustarse cada 4 o 5 días (véase ANÁLISIS FARMACOLÓGICO DE SANGRE).

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra con un trasplante renal, la incidencia de episodios de rechazo agudo comprobados por biopsia fue significativamente mayor que en pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que estos pacientes pueden necesitar dosis más elevadas de Certican para conseguir una eficacia similar a la observada con la dosis recomendada para adultos de otras razas (véase el apartado FARMACOCINÉTICA). En la actualidad, los datos sobre la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso del everolímús en pacientes de raza negra.

Uso en niños y adolescentes

No se dispone de información adecuada que justifique la administración de Certican en pacientes de estos grupos de edad. No obstante, existe información limitada sobre el uso del medicamento en pacientes pediátricos con trasplante renal (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Es escasa la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años; no obstante, no hay diferencias aparentes en la farmacocinética del everolimus entre los pacientes mayores de 65-70 años y adultos más jóvenes (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Pacientes con disfunción renal

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Pacientes con disfunción hepática

~~En los pacientes con disfunción hepática deben vigilarse de cerca las concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everolimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse aproximadamente a dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada a grave (clases B o C de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse a aproximadamente la mitad de la dosis normal. Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del análisis farmacológico de sangre (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).~~

En los pacientes con insuficiencia hepática deben vigilarse de cerca las concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everolimus. En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis debe reducirse aproximadamente a la mitad de la dosis normal si se cumplen dos de los siguientes criterios: bilirrubina $> 34 \mu\text{mol/l}$ ($> 2 \text{ mg/dl}$), albúmina $< 35 \text{ g/l}$ ($< 3,5 \text{ g/dl}$), INR (razón normalizada internacional) $> 1,3$ (prolongación del tiempo de protrombina > 4 segundos). Los ajustes adicionales de la dosis deben basarse en los resultados del análisis farmacológico de sangre (véase el apartado FARMACOCINÉTICA). El everolimus no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh).

Análisis farmacológico de sangre

Se aconseja verificar regularmente las concentraciones sanguíneas del everolimus. Los análisis de las relaciones exposición/eficacia y exposición/seguridad han mostrado que, en los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus (C₀) $\geq 3,0 \text{ ng/ml}$, es menor la incidencia de rechazo agudo (comprobado por biopsia) tras un trasplante renal, cardíaco o hepático que en los pacientes con concentraciones mínimas (C₀) inferiores a $3,0 \text{ ng/ml}$. El límite superior del intervalo terapéutico recomendado es de 8 ng/ml . No se han estudiado los efectos de la exposición a concentraciones superiores a 12 ng/ml . Estas concentraciones de everolimus recomendadas se basan en métodos cromatográficos.

Página 3 de 37

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Es particularmente importante vigilar las concentraciones sanguíneas de everolimus en estas situaciones: en los pacientes con disfunción hepática, durante la coadministración de potentes inhibidores e inductores de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando se reduce considerablemente la dosis de ciclosporina (véase el apartado INTERACCIONES). Las concentraciones de everolimus pueden disminuir ligeramente después de la administración del comprimido dispersable.

Lo ideal es ajustar la dosis de Certican en función de las concentraciones mínimas (C0) medidas más de 4-5 días después del último cambio de la dosis. Debido a la interacción entre la ciclosporina y el everolimus, es posible que disminuyan las concentraciones de everolimus si es muy baja la exposición a la ciclosporina (por ejemplo, concentración mínima (C0) inferior a 50 ng/ml).

Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de riñón

Certican no debe administrarse de manera prolongada si se utiliza la dosis completa de ciclosporina. En los pacientes con trasplante de riñón tratados con Certican, el disminuir la exposición a la ciclosporina mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, debe empezarse a reducir la exposición a la ciclosporina justo después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Trasplante de riñón: límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

C0 de ciclosporina deseada (ng/ml)	Mes 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
Grupo tratado con Certican	100-200	75-150	50-100	25-50

(Las concentraciones medidas figuran en el apartado FARMACODINAMIA).

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado de equilibrio sean ≥ 3 ng/ml. Se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando las concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) son inferiores a 50 ng/ml o cuando las concentraciones C2 son inferiores a 350 ng/ml durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Dosis de ciclosporina recomendada en el trasplante de corazón

Durante la fase de mantenimiento tras un trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe empezarse a reducir un mes después del trasplante hasta el nivel más bajo que tolere el paciente, a fin de mejorar la función renal. Si ésta se deteriora progresivamente o si la depuración de creatinina calculada es < 60 ml/min, debe ajustarse el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante de corazón, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C0) de ciclosporina de la siguiente manera:

Trasplante de corazón: límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

C0 de ciclosporina deseada (ng/ml)	Mes 1	Mes 2	Meses 3-4	Meses 5-6	Meses 7-12
Grupo tratado con Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100

(Las concentraciones medidas figuran en el apartado FARMACODINAMIA).

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso comprobar que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado de equilibrio sean ≥ 3 ng/ml.

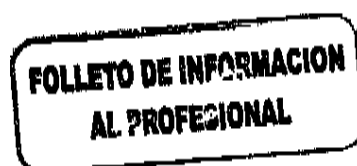
En el trasplante de corazón, se dispone de datos limitados sobre la administración de Certican cuando se reducen las concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) a 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de tacrolimús recomendada en el trasplante de hígado

La exposición al tacrolimús debe reducirse en los pacientes con trasplante hepático a fin de minimizar la toxicidad renal asociada con la calcineurina. Se debe comenzar a reducir la dosis del tacrolimús aproximadamente 3 semanas después de iniciar la coadministración con Certican, hasta alcanzar concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de tacrolimús entre 3 y 5 ng/ml. La administración de Certican con la dosis completa de tacrolimús no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados.

CONTRAINDICACIONES

Certican está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al everolimus, al sirolimus o a cualquiera de los excipientes.



Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Tratamiento de la inmunodepresión

En los ensayos clínicos, Certican se ha coadministrado con la ciclosporina en microemulsión, con el tacrolímús, con el basiliximab y con corticoesteroides. No se ha investigado adecuadamente la asociación de Certican con otros inmunodepresores.

No se han realizado estudios adecuados sobre Certican en pacientes con un alto riesgo inmunitario.

Asociación con la inducción con timoglobulina

Se recomienda precaución al asociar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) con el régimen consistente en Certican, ciclosporina y corticoesteroides. En un ensayo clínico en receptores de trasplante de corazón (estudio A2310, véase el apartado FARMACODINAMIA), se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en los tres meses siguientes al trasplante en el subgrupo de pacientes en quienes la inducción con globulina antitimocítica de conejo se había asociado con Certican, corticoesteroides y ciclosporina, usando las concentraciones sanguíneas recomendadas para el trasplante de corazón (que son mayores que para el trasplante de riñón). Esto dio lugar a una mayor mortalidad entre los pacientes hospitalizados que habían requerido una asistencia ventricular mecánica antes del trasplante, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a un aumento de la inmunodepresión.

Infecciones graves y oportunistas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, lo cual incluye a Certican, están más expuestos a las infecciones, en especial las causadas por patógenos oportunistas (bacterias, hongos, virus, protozoarios). En los pacientes tratados con Certican se han notificado casos de septicemia e infecciones mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Las afecciones oportunistas a las que pueden ser vulnerables los pacientes inmunodeprimidos son las infecciones por poliomavirus, lo cual incluye la nefropatía asociada con el virus BK que puede provocar la pérdida del injerto renal y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) debida al virus JC que puede ser mortal. Al establecer el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos con deterioro de la función del injerto renal o con síntomas neurológicos, deben tomarse en cuenta estas infecciones que se relacionan frecuentemente con la carga inmunodepresora total.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

En los ensayos clínicos con Certican se recomendó un tratamiento profiláctico antimicrobiano contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii (carinii)* y contra el citomegalovirus (CMV) después del trasplante, en particular en los pacientes con un riesgo elevado de contraer infecciones oportunistas.

Disfunción hepática

Se recomienda vigilar de cerca las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus y ajustar la dosis del mismo en pacientes con disfunción hepática (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Interacción con potentes inhibidores e inductores de la CYP3A4

No se recomienda la coadministración de Certican con potentes inhibidores de la CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) ni con potentes inductores de la CYP3A4 (p.ej. rifampicina, rifabutina), a menos que los beneficios esperados justifiquen los riesgos.

Se recomienda vigilar las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus al coadministrarlo con inductores o inhibidores de la CYP3A4 o al suspender la administración de los mismos (véase el apartado INTERACCIONES).

Linfomas y otros tipos de cáncer

Los pacientes tratados con inmunodepresores, lo cual incluye a Certican, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente de la piel (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El riesgo absoluto parece relacionarse con la intensidad y la duración de la inmunodepresión, más que con el uso de un fármaco específico. Es conveniente vigilar regularmente la aparición de tumores cutáneos, y recomendar al paciente que limite al máximo su exposición a los rayos ultravioleta y que use un filtro solar adecuado.

Hiperlipidemia

En los pacientes trasplantados, la coadministración de Certican y ciclosporina en microemulsión o tacrolímús se ha asociado con un aumento de las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos, que puede requerir un tratamiento. Deben efectuarse controles de hiperlipidemia en los pacientes tratados con Certican y, si es necesario, administrar hipolipemiantes e instituir modificaciones adecuadas de la dieta (véase el apartado INTERACCIONES). En los pacientes con hiperlipidemia confirmada, debe considerarse la razón riesgo/beneficio antes de instaurar un

Página 7 de 37

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

régimen inmunodepresor con Certican. Del mismo modo, en los pacientes con hiperlipidemia refractaria grave debe evaluarse nuevamente la razón riesgo/beneficio antes de continuar el tratamiento con Certican.

En los pacientes que reciben un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o un fibrato debe vigilarse la posible aparición de rabdomiólisis y de otras reacciones adversas descritas en la información de prescripción respectiva de tales medicamentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Edema angioneurótico

Certican se ha asociado con la aparición de edema angioneurótico. En la mayoría de los casos notificados, los pacientes estaban recibiendo inhibidores de la ECA de manera concomitante.

Everolimus y disfunción renal inducida por un inhibidor de la calcineurina

En el trasplante renal y cardíaco, el uso de Certican con la dosis completa de ciclosporina eleva el riesgo de disfunción renal. Para evitar esto es necesario reducir la dosis de la ciclosporina cuando se asocia con Certican. En los pacientes con una creatinemia elevada debe considerarse un ajuste del régimen inmunodepresor, en particular una reducción de la dosis de ciclosporina.

En un ensayo sobre el trasplante hepático se determinó que el uso de Certican junto con una dosis reducida de tacrolímús no provocó un deterioro de la función renal con respecto al tratamiento con una dosis convencional de tacrolímús.

Se recomienda un control regular de la función renal en todos los pacientes. Debe tenerse precaución al coadministrar fármacos con efectos adversos renales comprobados.

Proteinuria

El uso de Certican con inhibidores de la calcineurina en pacientes con un trasplante se ha asociado con un aumento de la proteinuria. Cuanto más elevadas sean las concentraciones sanguíneas de everolímús, mayor será el riesgo.

Se ha notificado que, en los pacientes con trasplante renal que presentan proteinuria leve al recibir un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento que incluye un inhibidor de la calcineurina (ICN), la proteinuria puede empeorar al reemplazar el ICN por Certican. Se ha observado que este fenómeno es reversible tras la suspensión de Certican y la reintroducción del ICN. No se ha confirmado la seguridad y eficacia de la sustitución de un ICN por Certican en estos pacientes.

En los pacientes que reciben Certican debe vigilarse la posible aparición de proteinuria.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Trombosis del injerto renal

Se ha notificado un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa renal que puede conducir a la pérdida del injerto, sobre todo en los 30 días después del trasplante.

Complicaciones de cicatrización

Como otros inhibidores de la mTOR, Certican puede alterar la cicatrización, elevando la incidencia de complicaciones después del trasplante tales como dehiscencia, acumulación de líquido e infección de la herida, que pueden requerir otra intervención quirúrgica. Entre los acontecimientos de este tipo notificados con más frecuencia en los pacientes con trasplante renal figura el linfocelo, que tiende a ser más frecuente en aquellos con un índice de masa corporal elevado. La frecuencia de derrame pericárdico y pleural es mayor en los pacientes con un trasplante de corazón, y la de hernias incisionales es mayor en los pacientes con un trasplante de hígado.

Microangiopatía trombótica / púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome urémico hemolítico

La coadministración de Certican y de un inhibidor de la calcineurina (ICN) puede elevar el riesgo de síndrome urémico hemolítico / púrpura trombocitopénica trombótica / microangiopatía trombótica inducidos por el ICN.

Neumopatía intersticial / neumonitis no infecciosa

Debe sospecharse de neumopatía intersticial en los pacientes con síntomas de neumonía infecciosa que no respondan a antibióticos, tras descartar mediante exámenes adecuados causas infecciosas y neoplásicas y otras causas no farmacológicas. Se han notificado casos de neumopatía intersticial con Certican, que generalmente han remitido tras suspender el medicamento y administrando o no un tratamiento glucocorticoide. Sin embargo, ha habido casos mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Diabetes sacarina de nueva aparición

Se ha confirmado que Certican eleva el riesgo de diabetes de nueva aparición después del trasplante. La glucemia debe vigilarse de cerca en los pacientes tratados con Certican.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Esterilidad masculina

La literatura científica describe casos de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. Los estudios de toxicología preclínica han mostrado que el everolimus puede reducir la espermatogénesis. La esterilidad masculina debe considerarse un riesgo potencial del tratamiento prolongado con Certican.

Riesgo de intolerancia a los excipientes

No deben recibir este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o malabsorción de la glucosa-galactosa.

INTERACCIONES

El everolimus es metabolizado por la enzima CYP3A4 principalmente en el hígado y, en cierto grado, en la pared intestinal. También es un sustrato de la bomba de expulsión de fármacos, la glucoproteína P (PgP). Por consiguiente, los fármacos que ejercen efectos en la CYP3A4 o la PgP pueden influir en la absorción y la eliminación del everolimus absorbido en la circulación sistémica. No se recomienda la coadministración de Certican con potentes inhibidores o inductores de la CYP3A4. Los inhibidores de la PgP pueden reducir la expulsión del everolimus de las células intestinales y aumentar sus concentraciones sanguíneas. *In vitro*, el everolimus mostró efectos inhibidores competitivos de la CYP3A4 y la CYP2D6, pudiendo elevar las concentraciones de los fármacos eliminados por estas enzimas. En consecuencia, debe tenerse precaución al coadministrar el everolimus con sustratos de las formas CYP3A4 y CYP2D6 que tengan un estrecho margen terapéutico. Todos los estudios de interacción *in vivo* se llevaron a cabo sin coadministrar la ciclosporina.

Ciclosporina (inhibidor de la CYP3A4 y la PgP)

La coadministración de la ciclosporina aumentó de manera significativa la biodisponibilidad del everolimus. En un estudio con dosis únicas en sujetos sanos, la ciclosporina en microemulsión (Ncoral) aumentó un 168% el AUC del everolimus (entre 46 y 365%) y un 82% la C_{max} (entre 25 y 158%) con respecto a la administración del everolimus solo. Puede ser necesario ajustar la dosis de everolimus si se modifica la dosis de ciclosporina (véase el apartado POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN). Certican solamente ejerció un efecto clínico mínimo en la farmacocinética de la ciclosporina en pacientes con trasplante de riñón y corazón tratados con ciclosporina en microemulsión.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Rifampicina (inductor de la CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis múltiples de rifampicina, seguidas de una dosis única de Certican, aumentó casi 3 veces la depuración del everolimus, disminuyendo un 58% la C_{max} y un 63% el AUC. No se recomienda la asociación de Certican con la rifampicina (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Atorvastatina (sustrato de la CYP3A4) y pravastatina (sustrato de la PgP)

La coadministración de dosis únicas de Certican con atorvastatina o pravastatina en sujetos sanos no alteró la farmacocinética de la atorvastatina, de la pravastatina ni del everolimus, y tampoco tuvo un efecto de importancia clínica en la biorreactividad total de la HMG-CoA reductasa en el plasma. No obstante, estos resultados no pueden extrapolarse a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Los pacientes deben ser objeto de una supervisión estrecha para detectar el desarrollo de rabdomiólisis o de otras reacciones adversas descritas en la información de prescripción de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Midazolam (sustrato de la CYP3A4)

En un estudio de interacciones farmacológicas con un diseño cruzado de dos periodos y orden de administración fijo, 25 voluntarios sanos recibieron una dosis oral única de 4 mg de midazolam en el periodo 1, mientras que en el periodo 2 recibieron 10 mg de everolimus una vez al día durante 5 días y una dosis única de 4 mg de midazolam junto con la última dosis de everolimus. Esto elevó 1,25 veces la C_{max} del midazolam (IC del 90%: 1,14 – 1,37) y 1,30 veces su AUC_{inf} (1,22 – 1,39), pero no produjo ninguna variación de su semivida. Este estudio indicó que el everolimus es un inhibidor débil de la forma CYP3A4.

Otras interacciones posibles

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 y la PgP pueden incrementar las concentraciones sanguíneas del everolimus (p.ej. **antimicóticos** como el fluconazol, **antibióticos macrólidos** como la eritromicina, **bloqueadores de los canales de calcio** como el verapamilo, el nicardipino y el diltiazem, **inhibidores de la proteasa** como el nelfinavir, el indinavir y el amprenavir. Los inductores de la CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del everolimus y reducir sus concentraciones sanguíneas (p.ej. hierba de San Juan *Hypericum perforatum*, **anticonvulsiantes** como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína, y **fármacos contra el VIH** como el efavirenz y la nevirapina).

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Deben evitarse el pomelo y el jugo de pomelo porque afectan la actividad del citocromo P450 y de la PgP.

Vacunación

Los inmunodepresores pueden alterar la respuesta a las vacunas y éstas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con Certican. Debe evitarse el uso de vacunas vivas.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de información adecuada sobre el uso de Certican en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado efectos tóxicos durante la reproducción tales como embriotoxicidad y fetotoxicidad (véase el apartado DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para los seres humanos. Certican no debe administrarse a mujeres embarazadas, a menos que los beneficios esperados justifiquen el riesgo potencial para el feto. Debe aconsejarse a las mujeres en edad de procrear que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Certican y durante las 8 semanas siguientes a su interrupción.

Lactancia

No se sabe si el everolimus se excreta en la leche materna, pero en estudios en animales el everolimus y/o sus metabolitos pasaron fácilmente a la leche de ratas. Por consiguiente, las mujeres que toman Certican no deben amamantar.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios sobre los efectos de Certican en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de las reacciones adversas que se indican a continuación provienen de un análisis de las incidencias de acontecimientos notificados durante un periodo de 12 meses en ensayos multicéntricos, aleatorizados y controlados sobre la coadministración de Certican con inhibidores de la calcineurina y corticoesteroides en pacientes trasplantados. Todos los ensayos, salvo dos (en

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

el trasplante de riñón), incluyeron grupos que recibieron un tratamiento convencional con inhibidores de la calcineurina, pero no Certican.

La asociación de Certican con la ciclosporina se estudió en cinco ensayos que incluyeron 2497 pacientes con un trasplante renal, y en tres ensayos que incluyeron 1531 pacientes con un trasplante de corazón (poblaciones por intención de tratar; véase el apartado FARMACODINAMIA).

La asociación de Certican con el tacrolimús se estudió en un ensayo que incluyó 719 pacientes con un trasplante de hígado (población por intención de tratar; véase el apartado FARMACODINAMIA).

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Certican que se observaron en los ensayos clínicos de fase III. A menos que se indique lo contrario, estos trastornos notificados en los ensayos de fase III fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Certican que en aquellos que recibieron un tratamiento convencional sin Certican (véase el apartado FARMACODINAMIA). Salvo especificación contraria, el perfil de reacciones adversas fue relativamente constante entre todos los tipos de trasplante. Las reacciones adversas se presentan según la clasificación del MedDRA:

Las reacciones adversas se clasificaron en categorías de frecuencia definidas de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con Certican

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infecciones (por virus, bacterias y hongos), infecciones de las vías respiratorias superiores

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Frecuentes:	Septicemia, infecciones urinarias, infecciones de las vías respiratorias inferiores, infección de la herida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Leucocitopenia ¹
Frecuentes:	Trombocitopenia ¹ , pancitopenia ^{6,9} , anemia ¹ , coagulopatía, púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome urémico hemolítico
Infrecuentes:	Homólisis
Trastornos cardíacos:	
Muy frecuentes:	Derrame pericárdico ²
Trastornos endocrinos	
Infrecuentes:	Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de la FSH y LH)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos), diabetes sacarina de nueva aparición ⁹
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes:	Hipertensión
Frecuentes:	Linfocela ³ , tromboembolia venosa, trombosis del injerto ³
Raros:	Vasculitis leucocitoclástica ⁹
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes:	Derrame pleural ²
Infrecuentes:	Neumopatía intersticial
Raros:	Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal ⁹
Frecuentes:	Diarrea, náuseas, pancreatitis, vómito, estomatitis / ulceración de la boca, dolor orofaríngeo
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuentes:	Hepatitis, trastornos hepáticos, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Edema angioneurótico ⁹ , acné, complicaciones de la herida quirúrgica
Infrecuentes:	Exantema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Infrecuentes:	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Proteinuria ⁹

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Infrecuentes:	Necrosis tubular renal ³ , pielonefritis
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Infrecuentes:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Muy frecuentes:	Edema peritórico, hernia incisional ⁶
Frecuentes:	Dolor, trastornos de cicatrización
Exámenes complementarios	
Frecuentes:	Anomalías en las enzimas hepáticas ^{4,8}

¹ Se demostró una relación entre la dosis y el efecto o se observó una incidencia significativamente mayor en los pacientes que recibieron la dosis de 3 mg al día.

² En el trasplante de corazón.

³ En el trasplante de riñón.

⁴ Elevación de las concentraciones de γ -GT, AST, ALT

⁵ Sobre todo en los pacientes que recibían inhibidores de la ECA en forma concomitante

⁶ Notificada durante la farmacovigilancia

⁷ En el trasplante de hígado

⁸ Infrecuente en el trasplante de riñón y corazón

⁹ Frecuente en el trasplante de riñón y corazón

De los 3256 pacientes que recibieron Certican asociado con otros inmunodepresores en los ensayos clínicos controlados con un periodo de observación de al menos 1 año, el 3,1% desarrollaron neoplasias malignas consistentes en tumores cutáneos en el 1,0% y en trastornos linfoproliferativos o en linfomas en el 0,6%.

La aparición de acontecimientos adversos puede depender del grado y de la duración del régimen inmunodepresor. En los ensayos clínicos que examinaron la asociación de Certican con la ciclosporina, las elevaciones de la creatinemia fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Certican asociado con la dosis completa de ciclosporina en microemulsión que en los pacientes de control. La incidencia general de acontecimientos adversos disminuyó al utilizar una dosis menor de ciclosporina en microemulsión (véase el apartado FARMACODINAMIA - Ensayos clínicos).

En los estudios que utilizaron una dosis menor de ciclosporina, el perfil de seguridad de Certican fue similar al descrito en los 3 estudios fundamentales en los que se administró la dosis completa de ciclosporina, salvo que los aumentos de creatinina fueron menos frecuentes y las medias y medianas de la creatinemia fueron más bajas que en los otros estudios de fase III. Los pacientes tratados con rapamicinas o sus derivados, incluyendo Certican, han presentado neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) y/o fibrosis de origen no infeccioso, algunas mortales. La mayoría de las veces, esta reacción se resuelve

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

suspendiendo Certican y/o añadiendo glucocorticoides. Sin embargo, también ha habido casos mortales.

SOBREDOSIS

En estudios en animales, fue bajo el potencial de toxicidad aguda del everolimus. No se observó mortalidad ni toxicidad grave al administrar dosis orales únicas de 2000 mg/kg a ratas o ratones (ensayo límite).

Son muy escasos los antecedentes de sobredosis en seres humanos. Se ha notificado un solo caso de ingestión accidental de 1,5 mg de everolimus por un niño de 2 años, pero no se observaron acontecimientos adversos. Se han administrado dosis únicas de hasta 25 mg a pacientes trasplantados, con una tolerabilidad aguda aceptable.

En todos los casos de sobredosis se deben tomar medidas complementarias generales.

FARMACODINAMIA

El everolimus es un inhibidor de la señal de proliferación celular que evita el rechazo del aloinjerto en modelos de roedores y primates (distintos del hombre) con alotrasplante. El efecto inmunodepresor del everolimus consiste en inhibir la proliferación de linfocitos T activados por antígenos y, por ende, la expansión clonal, mediadas por interleucinas específicas de los linfocitos T, p.ej. la interleucina 2 y la interleucina 15. El everolimus inhibe la transmisión de señales intracelulares que normalmente conducen a proliferación celular activada por la unión de estos factores de crecimiento de los linfocitos T a sus receptores. Al bloquear esta señal, el everolimus hace que el ciclo celular se detenga en la fase G₁.

A nivel molecular, el everolimus forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP-12. El everolimus inhibe la fosforilación de la cinasa p70 S6 estimulada por el factor de crecimiento. Como la fosforilación de la cinasa p70 S6 es controlada por la cinasa FRAP (también denominada mTOR), este hallazgo sugiere que el complejo everolimus-FKBP-12 interfiere con la función de la cinasa FRAP uniéndose a ella. La cinasa FRAP es una proteína fundamental que regula el metabolismo, el crecimiento y la proliferación celulares; el bloqueo de su función explica por qué el everolimus detiene el ciclo celular.

Por lo tanto, el modo de acción del everolimus es diferente del de la ciclosporina. En modelos preclínicos de alotrasplantes, la asociación de everolimus y ciclosporina fue más eficaz que cualquiera de los dos compuestos separados.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

El efecto del everolimus no se limita a los linfocitos T ya que generalmente inhibe la proliferación de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas estimulada por el factor de crecimiento, por ejemplo la proliferación de células del músculo liso vascular. La proliferación de células del músculo liso vascular, provocada por una lesión de las células endoteliales que conduce a la formación de una neointima, desempeña un papel fundamental en la patogenia del rechazo crónico. Los estudios preclínicos mostraron que el everolimus inhibe la formación de una neointima en el modelo de alotrasplante de aorta en ratas.

Ensayos clínicos

Trasplante renal

Dos ensayos clínicos de fase III en pacientes con un primer trasplante de riñón (B201 y B251) investigaron los efectos de dosis fijas de 1,5 mg y 3 mg al día de Certican asociadas con dosis convencionales de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides. Como medicamento de comparación se empleó el micofenolato mofetilo (MMF) (1 g dos veces al día). Las covariables compuestas principales fueron la ineficacia a los 6 meses (rechazo agudo comprobado por biopsia, pérdida del injerto, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento), y pérdida del injerto, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento a los 12 meses. En general, estos estudios demostraron que Certican no es inferior al MMF. En el estudio B201, la incidencia del rechazo agudo comprobado por biopsia a los seis meses fue del 21,6% en el grupo tratado con 1,5 mg de Certican al día, del 18,2% en el grupo tratado con 3 mg de Certican al día y del 23,5% en el grupo del MMF. En el estudio B251, la incidencia fue del 17,1%, 20,1% y 23,5% en los grupos tratados con 1,5 mg y 3 mg de Certican al día y con MMF, respectivamente.

La disminución de la función del aloinjerto acompañada de una creatininemia elevada fue más frecuente en los sujetos que recibieron Certican asociado con una dosis completa de ciclosporina en microemulsión que en los pacientes tratados con MMF. Esto sugiere que Certican incrementa la nefrotoxicidad de la ciclosporina. El análisis farmacodinámico de las concentraciones del medicamento mostró que podía mejorarse la función renal sin menoscabo de la eficacia si se reducía la exposición a la ciclosporina, a condición de mantener concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus superiores a 3 ng/ml. Esta observación se confirmó posteriormente en otros dos ensayos de fase III (A2306 y A2307 que incluyeron 237 y 256 pacientes, respectivamente), que evaluaron la eficacia y la seguridad de dosis diarias de Certican de 1,5 y 3 mg (dosis inicial; posteriormente la dosis se basó en la concentración mínima (C₀) descada \geq 3 ng/ml) asociadas con una exposición reducida a la ciclosporina. En los dos ensayos se consiguió mejorar la función renal sin comprometer la eficacia. Sin embargo, en estos ensayos faltó un grupo de comparación no tratado con Certican.

Página 17 de 37

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Se ha concluido un ensayo comparativo, multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento de fase III (A2309), en el que 833 pacientes con un primer trasplante de riñón fueron distribuidos al azar entre dos grupos de tratamiento con dosis distintas de Certican asociadas con una dosis reducida de ciclosporina o un tratamiento normalizado a base de micofenolato sódico (MPA) + ciclosporina, durante un periodo de 12 meses. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de inducción con el basiliximab antes del trasplante y el Día 4 después de él. Después del trasplante se podía administrar corticoesteroides según las necesidades.

En los dos grupos tratados con Certican, las dosis iniciales fueron de 1,5 mg al día y 3 mg dos veces al día. A partir del Día 5 se modificaron las dosis para mantener las concentraciones mínimas deseadas de everolimus de 3-8 ng/ml y 6-12 ng/ml, respectivamente. Se utilizó una dosis de micofenolato sódico de 1,44 g al día. Las dosis de ciclosporina se adaptaron de tal forma que las concentraciones sanguíneas mínimas se mantuvieran dentro de los intervalos deseados indicados en la Tabla 2. La Tabla 3 presenta las concentraciones sanguíneas de everolimus y ciclosporina (C0 y C2) medidas realmente.

Aunque la dosis más elevada de Certican fue tan eficaz como la dosis más baja, globalmente, los resultados relativos a la seguridad fueron menos favorables; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con la dosis elevada.

En consecuencia, la dosis recomendada de Certican es la más baja (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Tabla 2. Ensayo A2309: límites recomendados de las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

Concentración de ciclosporina deseada (C0) (ng/ml)	Mes 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
Grupos tratados con Certican	100-200	75-150	50-100	25-50
Grupo tratado con MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12 **Reg. I.S.P. N° F-13697/09**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg

Tabla 3. Ensayo A2309: concentraciones sanguíneas mínimas medidas de ciclosporina y everolimus

Concentraciones mínimas (ng/ml)	Grupos tratados con Certican (dosis baja de ciclosporina)				MPA (dosis normalizada de ciclosporina)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
	C0	C2	C0	C2	C0	C2
Ciclosporina						
Día 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Mes 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Mes 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Mes 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Mes 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Mes 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimus	(C0 deseada: 3-8)		(C0 deseada: 6-12)			
Día 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8			-
Mes 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9			-
Mes 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6			-
Mes 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1			-
Mes 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6			-
Mes 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5			-

Las cifras representan la media ± DE de los valores medidos.
C0 = concentración mínima, C2 = concentración 2 horas después de recibir la dosis.
Fuente: Anexo 1: Tablas 4-3-1.5; 14.3-1.7c; 14.3-1.7c

El criterio de valoración principal de la eficacia consistió en una variable compuesta representativa del fracaso terapéutico (rechazo agudo comprobado por biopsia, pérdida del injerto, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento). La Tabla 4 presenta los resultados.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Tabla 4. Ensayo A2309: variables compuestas e individuales de eficacia después de 6 y 12 meses (incidencia en la población por intención de tratar)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MPA 1,44 g N=277 % (n)	
	6 meses	12 meses	6 meses	12 meses	6 meses	12 meses
Variable compuesta (criterio principal)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Diferencia (%) (Certican - MPA)	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
IC del 95%	(-6,2, 6,9)	(-6,1, 8,3)	(-8,3, 4,4)	(-9,7, 4,3)	-	-
Variables individuales (criterios secundarios)						
RACB tratado	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Pérdida del injerto	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Deceso	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Paciente perdido de vista durante el seguimiento	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Variables combinadas (criterios secundarios)						
Pérdida del injerto / Deceso	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Pérdida del injerto / Deceso / Paciente perdido de vista durante el seguimiento	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

IC = intervalo de confianza; el margen de no inferioridad fue del 10%

Variable compuesta: rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) tratado, pérdida del injerto, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento

La Tabla 5 describe los cambios de la función renal determinados por la velocidad de filtración glomerular calculada con la fórmula MDRD.

La proteinuria se evaluó durante las visitas programadas mediante análisis puntuales de la proteína/creatinina urinaria, y se clasificó según la escala de importancia clínica que se describe en la Tabla 6. Muy pocos pacientes de cada grupo de tratamiento alcanzaron el umbral nefrótico, pero la proporción de pacientes que se encontraron sistemáticamente en la categoría subnefrótica fue mayor con Certican que con el MPA. Se observó una relación entre el grado de proteinuria y las concentraciones mínimas de everolimus, particularmente con valores superiores a 8 ng/ml.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

La Tabla 1 incluye las reacciones adversas que se observaron más frecuentemente con la posología recomendada de Certican (dosis más baja) que en el grupo de control tratado con el MPA. La incidencia de infecciones víricas fue menor en los pacientes tratados con Certican, básicamente porque hubo menos casos de infección por CMV (0,7% frente al 5,95%) y BK (1,5% frente al 4,8%).

Tabla 5. Ensayo A2309: función renal (VFG calculada con la fórmula MDRD) después de 12 meses (población por intención por tratar)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
VFG media después de 12 meses (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Diferencia de la media (everolimus - MPA)	2,37	-0,89	-
IC del 95%	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-

Valor imputado en caso de que faltara el valor de VFG a los 12 meses: pérdida del injerto = 0; deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento de la función renal = LOCF1 (método 1 basado en la utilización de la última observación disponible: fin del tratamiento (hasta el mes 12)).

MDRD: modificación de la dieta en la enfermedad renal

Tabla 6. Ensayo A2309: razón proteína / creatinina urinarias

		Categoría de proteinuria (mg/mmol)			
Tratamiento		Normal % (n) (<3,39)	Leve % (n) (3,39-<33,9)	Subnefrótica % (n) (33,9-<339)	Nefrótica % (n) (>339)
Mes 12 (CVT)	Certican 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
	Certican 3 mg	0,7 (2)	59,2 (164)	33,9 (94)	5,8 (16)
	MPA 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

CVT: criterio de valoración del tratamiento (valor obtenido después de 12 meses o última observación disponible)

Trasplante cardiaco

El ensayo clínico de fase III en el trasplante de corazón (B253) comparó la coadministración de dosis de Certican de 1,5 mg/día y 3 mg/día y dosis convencionales de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides, frente a dosis de 1 a 3 mg/kg/día de azatioprina (AZA). El criterio de valoración principal consistió en una variable compuesta de la incidencia de los siguientes acontecimientos: rechazo agudo \geq grado 3A según la clasificación de la *International*

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), rechazo agudo asociado con deficiencia hemodinámica, pérdida del injerto, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento a los 6, 12 y 24 meses. La incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia \geq grado 3A de la ISHLT fue del 27,8% en el grupo de 1,5 mg/día, del 19% en el grupo de 3 mg/día y del 41,6% en el grupo de AZA, respectivamente, después de 6 meses ($p = 0,003$ con la dosis de 1,5 mg frente al grupo de control; $p < 0,001$ con la dosis de 3 mg frente al grupo de control).

Según la ecografía intravascular coronaria realizada en un subgrupo de la población del estudio, las dos dosis de Certican fueron significativamente más eficaces que la AZA para la prevención de la vasculopatía del aloinjerto (definida como un aumento $\geq 0,5$ mm del espesor máximo de la íntima con respecto al espesor inicial, en al menos un corte equiparado de una secuencia de imágenes obtenidas durante la retirada automática del catéter), que constituye un importante factor de riesgo de pérdida del injerto a largo plazo.

Las elevaciones de la creatinemia fueron más frecuentes entre los sujetos que recibieron Certican asociado con una dosis completa de ciclosporina en microemulsión que en los pacientes tratados con AZA. Estos resultados indicaron que Certican incrementa la nefrotoxicidad inducida por la ciclosporina; sin embargo, un análisis más profundo indicó que podía mejorarse la función renal reduciendo la dosis de ciclosporina sin afectar la eficacia, siempre que las concentraciones de everolimus se mantuvieran por arriba de un determinado umbral. Así pues, posteriormente se emprendieron los estudios A2411 y A2310 para investigar esta cuestión.

El estudio A2411, sin enmascaramiento, aleatorizado y de 12 meses de duración, comparó el tratamiento con Certican asociado a dosis reducidas de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides, con el micofenolato mofetilo (MMF) asociado a dosis convencionales de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides en pacientes con un primer trasplante de corazón. El estudio incluyó 174 pacientes en total. El tratamiento con Certican ($n=92$) se inició con la dosis de 1,5 mg al día y luego se ajustó para mantener concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus entre 3 y 8 ng/ml. El tratamiento con el MMF ($N=84$) se inició con la dosis de 1.500 mg dos veces al día. Las dosis de ciclosporina en microemulsión se ajustaron para conseguir las siguientes concentraciones mínimas (ng/ml):

Concentración de ciclosporina deseada (C0)	Mes 1	Mes 2	Meses 3-4	Meses 5-6	Meses 7-12
Grupo tratado con Certican	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Grupo tratado con el MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

La función renal mejoró con el régimen basado en dosis reducidas de ciclosporina, como puede apreciarse por los siguientes valores medios de depuración de creatinina que se obtuvieron aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault después de 6 meses (Certican 65,4 ml/min; MMF 72,2 ml/min), así como después de 12 meses (Certican 68,7 ml/min; MMF 71,8 ml/min). La eficacia, expresada como la incidencia de episodios de rechazo agudo comprobados por biopsia (\geq grado 3A de la ISHLT), siguió siendo comparable entre los dos grupos después de 12 meses (Certican 22,8%; MMF 29,8%).

El estudio A2310, un ensayo de fase III, multicéntrico, sin enmascaramiento y aleatorizado, comparó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de Certican asociado a dosis reducidas de ciclosporina, con respecto a un tratamiento convencional con el micofenolato mofetilo (MMF) asociado a la ciclosporina durante un periodo de 24 meses. El uso de una terapia de inducción dependió de cada centro; las opciones consistieron en usar o no una inducción con el basiliximab o con la timoglobulina. Todos los pacientes recibieron corticosteroides.

Las dosis iniciales fueron de 1,5 y 3 mg al día en los dos grupos tratados con Certican, y se modificaron a partir del Día 4 para mantener concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus entre 3 y 8 ng/ml y entre 6 y 12 ng/ml, respectivamente. La dosis del MMF fue de 3 g al día. Las dosis de ciclosporina se adaptaron a fin de mantener los mismos intervalos de concentraciones sanguíneas mínimas que en el estudio A2411. La Tabla 7 muestra las concentraciones sanguíneas de everolimus y de ciclosporina.

El reclutamiento de pacientes se suspendió prematuramente en el grupo experimental que recibía la dosis más elevada de Certican porque en los 90 días siguientes a la aleatorización aumentó la mortalidad por infecciones y trastornos cardiovasculares en este grupo. Por la naturaleza y el tipo de decesos en este grupo, la diferencia no parecía relacionarse con la presencia o el tipo de terapia de inducción.

Las comparaciones estadísticas se limitan a comparaciones entre los grupos que recibieron el tratamiento hasta el final. La Tabla 7 presenta las concentraciones sanguíneas realmente alcanzadas.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Tabla 7 Estudio A2310: concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina (CsA) y everolimus

Visitas programadas	1,5 mg de Certican / dosis reducida de CsA N=279		3 g de MMF / dosis convencional de CsA N=268
	everolimus (C ₀ ng/ml)	ciclosporina (C ₀ ng/ml)	ciclosporina (C ₀ ng/ml)
Día 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Mes 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Mes 3	5,7 (2,3)	209 (86)	245 (90)
Mes 6	5,5 (2,2)	151 (76)	202 (72)
Mes 9	5,4 (2,0)	117 (77)	176 (64)
Mes 12	5,6 (2,5)	102 (48)	167 (66)

Las cifras expresan la media ± DE de los valores medidos; C₀ = concentración mínima
Fuente: PT, tablas 14.3-1.5 y 14.3-1.7a

El criterio de valoración principal de la eficacia consistió en una variable compuesta de rechazo que incluía la ocurrencia de alguno de los siguientes acontecimientos: episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) (\geq grado 3A de la ISHLT), episodio de rechazo agudo (RA) asociado con deficiencia hemodinámica (DH), pérdida del injerto/retrasplante, deceso, o paciente perdido de vista durante el seguimiento. La Tabla 8 presenta los resultados de eficacia obtenidos después de 12 meses.

Tabla 8 Estudio A2310: incidencia de los acontecimientos incluidos en las variables de eficacia, por grupo de tratamiento (población por intención de tratar – resultados del análisis realizado después de 12 meses)

Variables de eficacia	1,5 mg de Certican N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Principal: variable compuesta de rechazo	99 (35,1)	91 (33,6)
- Rechazo agudo asociado con deficiencia hemodinámica	11 (3,9)	7 (2,6)
- Rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) (\geq 3A de la ISHLT)	63 (22,3)	67 (24,7)
- Deceso	22 (7,8)	13 (4,8)
- Pérdida del injerto / retrasplante	4 (1,4)	5 (1,8)
- Paciente perdido de vista durante el seguimiento*	9 (3,2)	10 (3,7)
Secundarias: Pérdida del injerto / retrasplante, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento **	33 (11,7)	24 (8,9)

Página 25 de 37

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Variables de eficacia	1,5 mg de Certican N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
- Paciente perdido de vista durante el seguimiento **	11 (3,9)	11 (4,1)
Rechazo agudo tratado con anticuerpos	13 (4,6)	9 (3,3)

Eficacia - variable compuesta de rechazo: episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) (\geq grado 3A de la ISHLT), rechazo agudo (RA) asociado con deficiencia hemodinámica (DH), pérdida del injerto/retrasplante, deceso o paciente perdido de vista durante el seguimiento.

* Paciente perdido de vista durante el seguimiento que impidió su inclusión en los análisis de eficacia (variables principal o secundarias).

Fuente: PT – Tabla 14.2-1.1a

La mayor mortalidad en el grupo de Certican frente al grupo del MMF se explica básicamente por infecciones en los tres primeros meses en el subgrupo de pacientes que recibieron Certican y una terapia de inducción con timoglobulina. La incidencia particularmente más elevada de infecciones graves en el periodo de tres meses entre los pacientes del subgrupo tratado con Certican y la timoglobulina, con respecto a los que recibieron el MMF, parece indicar una mayor potencia inmunodépresora. La diferencia de mortalidad en el subgrupo de la timoglobulina, que fue particularmente evidente entre los pacientes hospitalizados que habían requerido una asistencia ventricular mecánica antes del trasplante, sugiere que estos pacientes eran mucho más vulnerables a las complicaciones de las infecciones.

Se realizaron ecografías intravasculares en un subconjunto de pacientes a fin de investigar los cambios del espesor de la íntima posteriores al trasplante (diferencia entre el valor inicial medido en los tres meses posteriores al trasplante y el valor medido después de 12 meses), en un segmento de la arteria coronaria anterior izquierda descendente. La Tabla 9 describe las variaciones del espesor máximo de la íntima así como la proporción de pacientes con vasculopatía del aloinjerto cardiaco (definida como un aumento \geq 0,5 mm del espesor máximo de la íntima).

Tabla 9 Variación de la media del espesor máximo de la íntima (mm) después de 12 meses frente al valor inicial, e incidencia de vasculopatía del aloinjerto en función de la presencia o ausencia de enfermedad del donante y por tratamiento (población con ecografías intravasculares – análisis realizado después de 12 meses)

	1,5 mg de Certican N=88	MMF N=101	Valor de p de la prueba t (Certican frente al MMF)
Variación de la media del espesor máximo de la íntima (mm) después de 12 meses frente al valor inicial			

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

	1,5 mg de Certican N=88	MMF N=101	Valor de p de la prueba t (Certican frente al MMF)
Media (DE)	0,03 (0,05)	0,07 (0,11)	<0,001
Mediana (mín-máx)	0,02 (-0,12, 0,19)	0,03 (-0,15, 0,56)	
Vasculopatía del aloinjerto en función de la presencia o ausencia de enfermedad del donante y por tratamiento			
Enfermedad del donante	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)
-Total	11/88 (12,5)	27/101 (26,7)	0,018
Presencia de enfermedad del donante	10/42 (23,8)	24/54 (44,4)	0,052
Ausencia de enfermedad del donante	1/46 (2,2)	3/47 (6,4)	0,617

La ecografía intravascular inicial se realizó hasta el Día 105.

El valor de p del cambio frente al valor inicial debe compararse con el nivel significativo bilateral de 0,025.

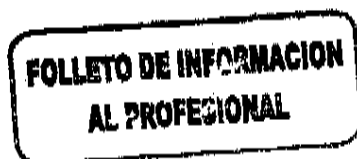
n = número de pacientes con un acontecimiento de vasculopatía del aloinjerto en caso de presencia o ausencia de enfermedad del donante; M = número total de pacientes correspondientes a cada categoría de donantes (presencia o ausencia de enfermedad).

Fuente: PT-Tablas 14.2-3.2a y 14.2-3.7

El menor aumento del espesor de la íntima observado en los pacientes tratados con Certican frente a los que recibieron el MMF se observó independientemente de la edad, el sexo, la presencia o ausencia de diabetes y las concentraciones séricas máximas de colesterol medidas después de 12 meses.

La función renal, que se evaluó durante el estudio A2310 calculando la velocidad de filtración glomerular con la fórmula MDRD, mostró después de 12 meses una disminución estadísticamente significativa de 5,5 ml/min/1,73 m² (IC del 97,5%: -10,9; -0,2) a favor del grupo tratado con 1,5 mg de everolimus.

Los datos sugieren que la diferencia observada se debió principalmente a la exposición a la ciclosporina. Tal diferencia disminuyó a 3,6 ml/min/1,73 m² y no fue estadísticamente significativa (IC del 97,5%: -8,9; 1,8) en los centros donde las concentraciones medias de ciclosporina de los pacientes tratados con Certican fueron inferiores a las de los pacientes asignados al grupo de control, como se había recomendado.



Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Por otra parte, la diferencia provino básicamente de una diferencia que surgió durante el primer mes posterior al trasplante cuando los pacientes todavía seguían en un estado hemodinámico inestable, y que representó posiblemente un factor de confusión en el análisis de la función renal. Posteriormente, la disminución de la VFG media entre el mes 1 y el mes 12 fue significativamente menor en el grupo del everolimus que en el grupo de control (-6,4 frente a -13,7 ml/min, $p=0,002$).

La proteinuria, expresada como la razón de proteinuria / creatinuria medida en muestras de orina puntuales, tendió a ser más elevada en los pacientes tratados con Certican. Se observaron valores subnefroticos en el 22% de los pacientes tratados con Certican, frente al 8,6% con el MMF. También se observaron valores nefroticos (0,8%) en 2 pacientes de cada grupo de tratamiento.

Las reacciones adversas observadas en el grupo tratado con 1,5 mg de everolimus del estudio A2310 concuerdan con las mencionadas en la Tabla 1. Fue menor la incidencia de infecciones víricas en los pacientes tratados con Certican, básicamente porque hubo menos casos de infección por CMV que en los pacientes que recibieron el MMF (7,2% frente al 19,4%).

Trasplante hepático

En el ensayo clínico de fase III sobre el trasplante hepático (H2304), se comparó la administración de una dosis reducida de tacrolimús y una dosis de Certican de 1,0 mg dos veces al día a pacientes con y sin el virus de la hepatitis C, empezando Certican aproximadamente 4 semanas después del trasplante, con respecto al tratamiento con una dosis convencional de tacrolimús. La dosis de Certican se ajustó a fin de mantener concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus entre 3 y 8 ng/ml en el grupo tratado con Certican + dosis reducida de tacrolimús. La media de las concentraciones mínimas de everolimus permaneció dentro los límites descados en todo momento, siendo de 3,4 a 6,3 ng/ml en el grupo tratado con Certican + dosis reducida de tacrolimús. Posteriormente se ajustaron las dosis de tacrolimús para que las concentraciones mínimas se mantuvieran entre 3 y 5 ng/ml durante el periodo de 12 meses en el grupo tratado con Certican + dosis reducida de tacrolimús.

La variable principal del ensayo fue el porcentaje de ineficacia a los 12 meses, definido como la variable compuesta por los siguientes acontecimientos: rechazo agudo comprobado por biopsia, tratado (RACBt), pérdida del injerto, o deceso. Esta variable se comparó entre la minimización temprana de la dosis del tacrolimús facilitada por la introducción de Certican aproximadamente 4 semanas después del trasplante hepático, y el tratamiento con una dosis convencional de tacrolimús.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

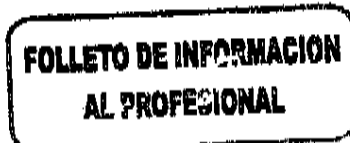
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

De manera general, en el análisis a los 12 meses, la incidencia de acontecimientos incluidos en la variable compuesta (RACBt, pérdida del injerto o deceso) fue menor en el grupo tratado con Certican + dosis reducida de tacrolimús (6,7%) que en el grupo de control (9,7%) (Tabla 10). La diferencia de estimaciones entre estos dos grupos fue de -3,0% con un IC del 97,5% de -8,7% a 2,6%. Al comparar las incidencias de pérdida del injerto y deceso, el grupo que recibió Certican + dosis reducida de tacrolimús no resultó inferior al grupo de control, lo cual muestra que el riesgo de mortalidad no aumenta en esta población. En el grupo tratado con Certican + dosis reducida de tacrolimús, la incidencia de rechazo agudo (3,7%) fue significativamente menor que en el grupo de control (10,7%) (Tabla 11). Se obtuvieron resultados similares en los pacientes portadores o no del virus de la hepatitis C.

Tabla 10 **Ensayo H2304: comparación entre los grupos (estimaciones de Kaplan-Meier) de la incidencia del criterio principal de eficacia (población por intención de tratar – análisis a los 12 meses)**

Parámetros estadísticos	EVR + dosis reducida de TAC n=245	Tratamiento de control con TAC n=243
Número de casos de ineficacia compuesta (RACBt, pérdida del injerto o deceso) desde la aleatorización hasta el 12º mes	16	23
Estimación de Kaplan-Meier de la incidencia de ineficacia compuesta (RACBt, pérdida del injerto o deceso) en el 12º mes	6.7%	9.7%
Diferencia entre las estimaciones de Kaplan-Meier (con respecto al grupo de control)	-3,0%	
IC del 97,5% de la diferencia	(-8,7%, 2,6%)	
Valor de <i>p</i> de la prueba Z de ausencia de diferencia (dosis reducida de TAC – control = 0)	0,230	
Valor de <i>p</i> * de la prueba Z de no inferioridad (dosis reducida de TAC – control ≥ 0,12)	<0,001	

1. RACBt = rechazo agudo comprobado por biopsia, tratado. Se usaron los resultados de las biopsias del laboratorio local para definir el RACBt
2. * El valor *p* de la prueba Z de no inferioridad (margen de no inferioridad = 12%) se refiere a una prueba unilateral y se comparó con un nivel significativo de 0,0125.
3. En las estimaciones de Kaplan-Meier, el día de terminación de la observación (censura) de los pacientes que no presentaron ningún acontecimiento es el último día de contacto.



Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Tabla 11 **Ensayo H2304: comparación entre los grupos de la incidencia de los criterios secundarios de eficacia (población por intención de tratar – análisis a los 12 meses)**

Variables de eficacia	EVR/dosis reducida de TAC N=245, n (%)	Tratamiento de control con TAC N=243 n (%)	Diferencia de riesgo (IC del 95%)	Valor de p
Pérdida del injerto *	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
Deceso*	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
Rechazo agudo	9 (3,7)	26 (10,7)	-7,0 (-11,6, -2,5)	0,0026
Rechazo agudo tratado	6 (2,4)	17 (7,0)	-4,5 (-8,3, -0,8)	0,0178
RACB	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
RACB tratado	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
Rechazo agudo subclínico *	1 (0,4)	5 (2,1)	-1,6 (-10,6, 7,3)	0,1216

1. RACB = rechazo agudo comprobado por biopsia; RACBt = rechazo agudo comprobado por biopsia, tratado. Se usaron los resultados de las biopsias del laboratorio local para definir el RACB y el RACBt.

2. En los casos de pérdida del injerto, deceso o paciente perdido durante el seguimiento, el término "pérdida de vista durante el seguimiento" significa que el paciente no ha muerto, no ha perdido el injerto y que su último día de contacto fue anterior a la fecha límite inferior del intervalo de tiempo permitido para la visita del 12º mes.

3. * = Esta variable se midió aplicando un intervalo de confianza exacto y la prueba bilateral exacta de Fisher. En las demás variables se usó un intervalo de confianza asintótico y la prueba χ^2 de Pearson.

4. Todos los valores de p corresponden a una prueba bilateral y se compararon utilizando un nivel significativo de 0,05.

La Tabla 12 compara entre los grupos las variaciones de la velocidad de filtración glomerular estimada (VfGe) (calculada con la fórmula MDRD4) [ml/min/1,73 m²], entre el momento de la aleatorización (día 30) y el 12º mes, en la población por intención de tratar. Después de 12 meses, la media ajustada de la diferencia de VfGe entre el grupo que recibió Certican + dosis reducida de tacrolimús y el grupo de control fue de 8,50 ml/min/1,73 m² (p<0,001; IC del 97,5%: 3,74, 13,27). Durante todo el ensayo, la VfGe del grupo tratado con EVR+dosis reducida de TAC fue mayor (80,9 ml/min/1,73 m²) que en el grupo de control (70,3 ml/min/1,73 m²).



Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Tabla 12 **Ensayo H2304: comparación a los 12 meses entre los grupos de la VFGe (calculada con la fórmula MDRD 4) (población por intención de tratar – análisis a los 12 meses)**

Tratamiento	N	Media de mínimos cuadrados (EE)	Diferencia con respecto al grupo de control			
			Media de mínimos cuadrados (EE)	IC del 97,5%	Valor de p (1)	Valor de p (2)
EVR + dosis reducida de TAC	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
Tratamiento de control con TAC	243	-10,73 (1,54)				

1. Las medias de mínimos cuadrados, los intervalos de confianza del 97,5% y los valores de *p* provienen de un modelo ANCOVA que incluía el tratamiento y la presencia o ausencia del virus de la hepatitis C como factores, y la VFGe como covariable.

2. Cuando no se disponía de los valores de VFGe (MDRD4) a los 12 meses, se aplicaron las siguientes reglas de imputación: 1) usar el último valor disponible previo a la aleatorización en caso de no disponer de un valor de VFGe posterior a la aleatorización; 2) usar el valor mínimo en caso de haber obtenido el último valor entre la aleatorización y el 6º mes; o bien 3) usar el valor mínimo entre el 6º y el 12º mes en caso de haber obtenido el último valor observado en el 6º mes o después; y 4) usar el valor de 15 ml/min/1,73 m² en caso de necesidad de diálisis del paciente después de la aleatorización.

3. Valor de *p* (1): prueba de no inferioridad con un margen de no inferioridad = -6 ml/min/1,73 m², en el nivel unilaterial de 0,0125

4. Valor de *p* (2): prueba de superioridad con niveles bilaterales de 0,025

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Las concentraciones máximas de everolimus se alcanzan de 1 a 2 horas después de la administración oral. En los pacientes trasplantados, las concentraciones sanguíneas de everolimus son proporcionales a la dosis entre 0,25 y 15 mg. Basándose en la razón de AUC, la biodisponibilidad del comprimido dispersable relativa a la del comprimido convencional es de 0,90 (IC del 90%: 0,76 - 1,07).

Efecto de los alimentos: la C_{max} y el AUC del everolimus disminuyen un 60% y un 16%, respectivamente, cuando el comprimido se administra con una comida rica en grasas. Para reducir al mínimo la variabilidad, Certican debe tomarse siempre con alimentos o siempre sin alimentos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Distribución

La razón de concentraciones sanguíneas/plasmáticas del everolimus depende de la concentración entre 5 y 5000 ng/ml y varía del 17% al 73%. El everolimus se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente un 74% en sujetos sanos y en pacientes con disfunción hepática moderada. El volumen de distribución asociado con la fase terminal (V_z/T) es de 342 ± 107 litros en pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento.

Metabolismo

El everolimus es un sustrato de la CYP3A4 y de la glucoproteína P. Las principales vías metabólicas identificadas en el ser humano son la monohidroxilación y la O-desalquilación. Se forman dos metabolitos principales por hidrólisis de la lactona cíclica. El everolimus es el principal componente en la circulación sanguínea. Ninguno de los metabolitos principales contribuye de forma significativa a la actividad inmunodepresora del everolimus.

Excreción

Tras la administración de una dosis única de everolimus radiactivo a pacientes trasplantados tratados con ciclosporina, la mayor parte de la radiactividad (80%) se recuperó en las heces y sólo una pequeña proporción (5%) en la orina. El compuesto original no se detectó en la orina ni en las heces.

Farmacocinética en el estado de equilibrio

La farmacocinética fue comparable en pacientes con trasplante de riñón o de corazón tratados con everolimus dos veces al día y ciclosporina en microemulsión. El estado de equilibrio se alcanza para el 4º día, con una acumulación en la sangre de 2 a 3 veces frente a la exposición después de la primera dosis. El t_{max} es de 1 a 2 horas después de la administración. Con las dosis de 0,75 y 1,5 mg administradas dos veces al día, la media de la C_{max} es de $11,1 \pm 4,6$ y $20,3 \pm 8,0$ ng/ml, respectivamente, y la media del AUC de 75 ± 31 y 131 ± 59 ng·h/ml, respectivamente. Con las dosis de 0,75 y 1,5 mg administradas dos veces al día, las concentraciones sanguíneas mínimas previas a la administración (C_{min}) son en promedio de $4,1 \pm 2,1$ y $7,1 \pm 4,6$ ng/ml, respectivamente. La exposición al everolimus es estable durante el primer año posterior al trasplante. La C_{min} muestra una correlación significativa con el AUC, con un coeficiente de correlación entre 0,86 y 0,94. Según el análisis farmacocinético poblacional, la depuración oral (CL/F) es de 8,8 litros/hora (variación del 27% entre pacientes) y el volumen de distribución central (Vc/F) de 110 litros (variación del 36% entre pacientes). La variabilidad residual de las concentraciones sanguíneas es del 31%. La semivida de eliminación es de 28 ± 7 horas.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Disfunción hepática

Con respecto a sujetos con función hepática normal, la media del AUC del everolimus fue 1,6 veces mayor en 7 pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), 2,1 y 3,3 veces mayor en dos grupos de 8 pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de la escala Child-Pugh) estudiados de manera independiente, y 3,6 veces mayor en 6 pacientes con disfunción hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh). La dosis debe reducirse a aproximadamente dos tercios de la dosis normal en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de la escala Child-Pugh), y a la mitad de la dosis normal en los pacientes con disfunción hepática moderada a grave (clases B o C de la escala Child-Pugh). El ajuste posterior de la dosis dependerá del análisis farmacológico de sangre (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Disfunción renal

La disfunción renal posterior al trasplante (depuración de creatinina entre 11 y 107 ml/min) no afectó la farmacocinética del everolimus.

Pacientes pediátricos

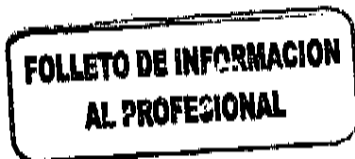
La CL/F del everolimus aumentó linealmente en función de la edad (de 1 a 16 años), la superficie corporal ($0,49-1,92 \text{ m}^2$) y el peso (11-77 kg) del paciente. La CL/F en el estado de equilibrio fue de $10,2 \pm 3,0 \text{ l/h/m}^2$ y la semivida de eliminación de $30 \pm 11 \text{ h}$. Diecinueve pacientes pediátricos con un primer trasplante renal (de 1 a 16 años) recibieron comprimidos dispersables Certican dos veces al día ($0,8 \text{ mg/m}^2$ con un máximo de 1,5 mg) junto con ciclosporina en microemulsión. El AUC del everolimus fue de $87 \pm 27 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ en estos pacientes, semejante a la de adultos tratados con 0,75 mg dos veces al día. Las concentraciones mínimas (C₀) en el estado de equilibrio fueron de $4,4 \pm 1,7 \text{ ng/ml}$.

Pacientes de edad avanzada

Se determinó que la depuración oral del everolimus disminuye de manera limitada (0,33% al año) en los adultos estudiados (de 16 a 70 años). No se considera necesario ajustar la dosis.

Grupos étnicos

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la depuración oral (CL/F) es, en promedio, un 20% mayor en los pacientes trasplantados de raza negra (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).



Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Relaciones entre la exposición y la respuesta

En los pacientes con trasplante de riñón o de corazón, la media de las concentraciones mínimas (C0) de everolimus en los seis meses siguientes al trasplante mostró una correlación con la incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia y de trombocitopenia (véase la Tabla 13). En los pacientes con trasplante de hígado, no se ha definido con tanta claridad la relación entre las concentraciones mínimas de everolimus y los acontecimientos clínicos; sin embargo, no existe ninguna correlación entre una mayor exposición y un aumento de las reacciones adversas.

Tabla 13 Relación entre la exposición y la respuesta al everolimus en pacientes trasplantados

Trasplante de riñón					
Concentraciones mínimas (C0) (ng/ml)	≤3,4	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Sin rechazo	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopenia (< 100 x 10 ⁹ /l)	10%	9%	7%	14%	17%
Trasplante de corazón					
Concentraciones mínimas (C0) (ng/ml)	≤3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Sin rechazo	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopenia (< 75 x 10 ⁹ /l)	5%	5%	6%	8%	9%
Trasplante de hígado					
Concentraciones mínimas (C0) (ng/ml)	≤ 3	3-8		≥ 8	
Sin RACB tratado	88%	98%		92%	
Trombocitopenia (≤ 75x10 ⁹ /l)	35%	13%		18%	
Neutropenia (<1,75 x 10 ⁹ /l)	70%	31%		44%	

DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA

El perfil de toxicidad preclínica del everolimus se evaluó en ratones, ratas, cerdos Minipig[®], monos y conejos. Los principales órganos afectados fueron el sistema reproductor de las hembras y los machos de varias especies (degeneración tubular testicular, reducción de la cantidad de espermatozoides en los epidídimos y atrofia uterina), y los pulmones (aumento de los macrófagos alveolares) y los ojos (opacidades del cristalino en la línea de sutura anterior) solamente en las ratas. Se observaron cambios renales mínimos en la rata (exacerbación de la lipofuscina del epitelio tubular en función de la edad) y el ratón (exacerbación de lesiones subyacentes). No hubo signos de toxicidad renal en los monos ni en los cerdos Minipig[®].



Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

El everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis crónica en las ratas, infección del plasma y del corazón por el virus de Coxsackie en los monos, infestación del tubo digestivo por coccidios en los cerdos Minipig®, lesiones cutáneas en los ratones y monos). Estos efectos se observaron generalmente con una exposición sistémica dentro del intervalo terapéutico o superior, salvo en las ratas en las que ocurrieron con una exposición inferior al intervalo terapéutico debido a la elevada distribución en los tejidos.

Al asociar la ciclosporina con el everolimus, aumentó la exposición sistémica al everolimus y la toxicidad. No hubo nuevos órganos afectados en la rata, mientras que en los monos se observó hemorragia y arteritis en varios órganos.

En un estudio de fecundidad en ratas machos, las dosis $\geq 0,5$ mg/kg afectaron la morfología de los testículos. La dosis de 5 mg/kg, que está incluida en el intervalo de exposición terapéutica, redujo la motilidad de los espermatozoides y el número de cabezas de espermatozoides, las concentraciones plasmáticas de testosterona y la fecundidad. Sin embargo, hubo signos de reversibilidad de estos efectos. El everolimus no afectó la fecundidad de las hembras, pero sí atravesó la barrera placentaria y fue tóxico para el concepto. En las ratas, una exposición sistémica al everolimus inferior al intervalo terapéutico causó toxicidad embriofetal que se manifestó con mortalidad y reducción del peso de los fetos. Con las dosis de 0,3 y 0,9 mg/kg aumentó la incidencia de alteraciones y malformaciones esqueléticas (por ejemplo, esternosquisis). En conejos, la toxicidad embrionaria se manifestó con un aumento de las resorciones tardías.

Los estudios de genotoxicidad que incluyeron criterios de valoración pertinentes no indicaron signos de actividad clastógena ni mutágena. La administración del everolimus a ratones y ratas durante un periodo de hasta 2 años no indicó un potencial cancerígeno incluso con las dosis más elevadas que correspondieron, respectivamente, a 8,6 y 0,3 veces la exposición clínica estimada.

EXCIPIENTES

~~Butilhidroxitolueno (E321), estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, croscopolona, lactosa anhidra, sílice coloidal anhidra.~~ (Según última fórmula autorizada en el registro sanitario)

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

INCOMPATIBILIDADES

Cuando la ciclosporina en microemulsión se da por sonda nasogástrica, debe administrarse antes que Certican. No se deben mezclar los dos productos.

CONSERVACIÓN

Véanse las instrucciones de la caja plegable.

Certican no debe usarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Administración con una jeringa de 10 ml para uso oral

Introducir los comprimidos dispersables Certican en la jeringa. En una jeringa de 10 ml pueden disgregarse hasta 1,25 mg de Certican. Añadir agua hasta la marca de 5 ml. Agitar suavemente durante 90 segundos. Una vez que se haya obtenido una dispersión, administrarla directamente en la boca. Enjuagar la jeringa con 5 ml de agua y administrar nuevamente por vía oral. Beber otros 10 a 100 ml de agua o de jarabe diluido.

Administración con una taza de plástico

Colocar los comprimidos dispersables Certican en una taza de plástico con aproximadamente 25 ml de agua. Pueden dispersarse hasta 1,5 mg de Certican en 25 ml de agua. Esperar hasta que los comprimidos se disuelvan (unos 2 minutos) y luego agitar suavemente la mezcla antes de beberla. Verter inmediatamente otros 25 ml de agua en la taza para enjuagarla y beber todo el líquido.

Administración con una sonda nasogástrica

Colocar los comprimidos dispersables Certican en un pequeño vaso de plástico con 10 ml de agua y agitar suavemente en círculos durante 90 segundos. Trasvasar la dispersión a una jeringa e inyectarla lentamente en la sonda nasogástrica (durante unos 40 segundos). Verter tres veces 5 ml de agua en el vaso (y la jeringa) para enjuagarlos e inyectarlos en la sonda. Finalmente, enjuagar la sonda con unos 10 ml de agua. Pinzar la sonda nasogástrica durante por lo menos 30 minutos después de la administración de Certican.

Nota: Mantener Certican fuera del alcance y la vista de los niños.

Ref.: MT322313/12

Reg. I.S.P. N° F-13697/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERTICAN COMPRIMIDOS DISPERSABLES 0,25 mg**

Fabricante:

Véase la caja plegable.



