

Departamento de registro farmacéutico

CERTICAN[®]
(everolimus)

0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg y 1,0 mg, comprimidos
0,1 y 0,25 mg, comprimidos dispersables

Trasplante hepático, renal o cardíaco

Prospecto internacional

Autores:	IPL: Vinayak Mishra CDS: Stephanie Cebe, Bruno Duverger
Aprobación por GLC:	5 de marzo de 2013
Fecha de distribución:	25 de marzo de 2013
Nº de referencia:	2013-PSB/GLC-0610-s
Versión del documento:	Última

Certican®

Inmunodepresor selectivo.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Comprimidos y comprimidos dispersables.

Los comprimidos y los comprimidos dispersables son de color blanco o ligeramente amarillos, veteados, redondos, planos y tienen el borde biselado.

Sustancia farmacéutica

Los comprimidos de Certican® contienen 0,25, 0,5, 0,75 o 1,0 mg de everolimus.

Los comprimidos dispersables de Certican® contienen 0,1 o 0,25 mg de everolimus.

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Principio activo

Everolimus

Excipientes

Certican, comprimidos

Hidroxitolueno butilado (E321), estearato de magnesio, monohidrato de lactosa, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra.

Certican, comprimidos dispersables

Hidroxitolueno butilado (E321), estearato de magnesio, monohidrato de lactosa, hipromelosa, crospovidona, lactosa anhidra, sílice anhidra coloidal.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

Indicaciones

Trasplante renal o cardíaco

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

Trasplante hepático

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en los pacientes que reciben un trasplante hepático. En el trasplante hepático, Certican debe utilizarse junto con tacrolimús y 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 supervisar las concentraciones sanguíneas de everolimus deben instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Posología

Población destinataria general

La dosis diaria de Certican debe administrarse siempre por vía oral repartida en dos tomas (dos veces al día). Certican se debe administrar sistemáticamente con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOCINÉTICA) y al mismo tiempo que la ciclosporina para microemulsión o tacrolímús (véase ANÁLISIS FARMACOLÓGICO DE SANGRE).

Los pacientes que reciben Certican pueden necesitar un ajuste de la dosis según las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta de la persona, un cambio de comedición y la situación clínica. Los ajustes de la dosis pueden realizarse cada 4 o 5 días (véase el apartado ANÁLISIS FARMACOLÓGICO DE SANGRE).

Adultos

Trasplante renal o cardíaco

Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardíacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, que se administrará lo antes posible después del trasplante.

Trasplante hepático

Para la población de pacientes con trasplantes hepáticos se recomienda una dosis inicial de 1,0 mg dos veces al día. La primera dosis debe administrarse aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia es considerablemente mayor que en los pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que los pacientes de dicha raza pueden necesitar dosis más elevadas de Certican que otros pacientes para lograr el mismo efecto con la dosis recomendada en los adultos (véase el apartado FARMACOCINÉTICA). En la actualidad, los datos de la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso de everolimus en los pacientes de raza negra.

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Certican en niños y adolescentes como para justificar su uso en los pacientes pediátricos, aunque se dispone de cierta información en los pacientes pediátricos con trasplante renal (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad, pero no hay diferencias aparentes en la farmacocinética de everolimus entre los pacientes de ≥65–70 años y los adultos más jóvenes (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everolimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente la mitad de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta por lo menos la mitad de la dosis normal. Los reajustes adicionales de la dosis se han de basar en los resultados del análisis farmacológico de sangre (véase el apartado FARMACOCINÉTICA).

Modo de administración

Certican es para uso oral únicamente.

Comprimidos de Certican: Los comprimidos de Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de su utilización. Los pacientes que no pueden deglutir los comprimidos enteros disponen de los comprimidos dispersables de Certican.

Comprimidos dispersables de Certican: Las instrucciones para utilizar los comprimidos dispersables se detallan en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Análisis farmacológico de sangre

Se aconseja controlar de forma sistemática la concentración terapéutica de everolimus en sangre. Los análisis de exposición-eficacia y de exposición–seguridad han revelado que los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everolimus ≥3,0 ng/ml presentan una menor incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia tras un trasplante renal o cardíaco que los pacientes con concentraciones mínimas menores que 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado del intervalo terapéutico de valores es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de una exposición mayor que 12 ng/ml. Estos límites recomendados de everolimus se basan en métodos cromatográficos.

En los pacientes con disfunción hepática es particularmente importante controlar las concentraciones sanguíneas de everolimus durante la administración simultánea de inhibidores e inductores potentes del CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando la dosis de ciclosporina es muy reducida (véase el apartado INTERACCIONES). Las concentraciones de everolimus pueden disminuir levemente tras la administración del comprimido dispersable.

Teóricamente, los ajustes de la dosis de Certican deben basarse en las concentraciones mínimas (C0) obtenidas >4 a 5 días después del cambio posológico previo. Como la ciclosporina interactúa con el everolimus, la concentración de éste puede disminuir si la exposición a la ciclosporina es muy reducida (por ejemplo, si la concentración mínima [C0] es inferior a los 50 ng/ml).

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante renal

Certican no debe administrarse a largo plazo junto con la dosis completa de ciclosporina. Una menor exposición a la ciclosporina en los pacientes receptores de un trasplante renal tratados con Certican mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, se debe comenzar a reducir la exposición a la ciclosporina inmediatamente después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Trasplante renal: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

C ₀ deseada de ciclosporina (ng/ml)	Mes 1	Meses 2–3	Meses 4–5	Meses 6–12
Grupo de Certican	100–200	75–150	50–100	25–50

(Las concentraciones medidas se indican en el apartado FARMACODINAMIA).

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus del estado estacionario son iguales o superiores a 3 ng/ml.

Se dispone de escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) menores que 50 ng/ml, o con concentraciones C2 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.

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante cardíaco

En los pacientes con trasplante cardíaco que estén en la fase de mantenimiento se debe comenzar a reducir la dosis de ciclosporina un mes después del trasplante, tanto como el paciente lo tolere, a fin de mejorar la función renal. En caso de deterioro progresivo de la función renal o si se calcula una depuración de creatinina <60 ml/min, se debe adaptar el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante cardíaco, 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 cardíaco: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

C0 deseada de ciclosporina (ng/ml)	Mes 1	Mes 2	Meses 3–4	Meses 5–6	Meses 7–12
Grupo de 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 asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus del estado estacionario son iguales o superiores a 3 ng/ml.

En el trasplante cardíaco, existen escasos datos sobre la administración de Certican junto con 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 hepático

En los pacientes que han recibido un trasplante hepático, la exposición al tacrolimús debe reducirse para minimizar la toxicidad renal relacionada con la calcineurina. La dosis de tacrolimús debe empezar a reducirse aproximadamente 3 semanas después del inicio de su administración en asociación con Certican, según las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrolimús (C0), hasta alcanzar la concentración mínima deseada de entre 3 y 5 ng/ml. No se ha evaluado la administración de Certican con la dosis completa de tacrolimús en los ensayos clínicos.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tratamiento de la inmunodepresión

Existen escasos datos sobre el uso de Certican no asociado a un inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrolimús). En los pacientes que habían suspendido la administración del ICN se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

En los ensayos clínicos, Certican se administró simultáneamente con ciclosporina para microemulsión, basiliximab y corticoesteroides. No se han investigado suficientemente los efectos de Certican asociado a inmunodepresores distintos de los anteriores.

Certican no ha sido estudiado suficientemente en pacientes con elevado riesgo inmunológico.

Asociación con la inducción con timoglobulina

Se recomienda cautela al utilizar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de Certican, ciclosporina y corticoesteroides. En un

estudio clínico efectuado en receptores de trasplantes cardíacos (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 que recibieron un tratamiento inductivo con globulina antitimocítica de conejo junto con Certican, corticoesteroides y ciclosporina, usando las concentraciones sanguíneas recomendadas para el trasplante cardíaco (que son mayores que para el trasplante renal). Ello se asoció a una mayor mortalidad entre los pacientes que, antes del trasplante, habían estado hospitalizados y necesitaron asistencia ventricular mecánica, lo que indica que podrían haber sido particularmente vulnerables a la mayor inmunodepresión.

Infecciones graves y oportunistas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de contraer infecciones, especialmente infecciones 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.

En los ensayos clínicos con Certican, se administró una profilaxis antimicrobiana contra la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) durante los primeros 12 meses posteriores al trasplante. Se recomendó la profilaxis contra los citomegalovirus (CMV) durante 3 meses después del trasplante, especialmente a los pacientes que corrían un mayor riesgo de citomegalovirus.

Disfunción hepática

Se recomienda la vigilancia estrecha de las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) y el ajuste de la dosis de everolimus en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Interacción con potentes inhibidores e inductores del CYP3A4

No se recomienda la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) ni de inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina), salvo si los beneficios justifican los riesgos.

Se recomienda controlar las concentraciones sanguíneas mínimas de everolimus cada vez que se coadministren o retiren inductores o inhibidores del CYP3A4 (véase el apartado INTERACCIONES).

Linfomas y otras neoplasias

Los pacientes tratados con inmunodepresores, como Certican, corren un mayor riesgo de padecer linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El riesgo absoluto parece guardar relación con la intensidad y la duración de la inmunodepresión y no con la utilización de un medicamento en particular. Los pacientes deben ser objeto de una observación atenta en busca de signos de neoplasias en la piel y se les debe aconsejar que se expongan lo menos posible a los rayos ultravioletas y la luz solar y que utilicen filtros solares adecuados.

Hiperlipidemia

La utilización de Certican junto con la ciclosporina para microemulsión en pacientes receptores de un trasplante se ha asociado a un aumento del colesterol y de los triglicéridos séricos, que puede necesitar tratamiento. Se ha de controlar la hiperlipidemia en los pacientes que reciben Certican y, cuando sea necesario, se administrarán agentes hipolipemiantes y realizarán los reajustes alimentarios adecuados (véase el apartado INTERACCIONES). En los pacientes con hiperlipidemia confirmada es necesario sopesar los riesgos y los beneficios de un tratamiento inmunodepresor, como Certican, antes de instaurarlo. Asimismo, en los pacientes con hiperlipidemia grave resistente será necesario reconsiderar los riesgos y beneficios del tratamiento continuo con Certican.

En los pacientes que reciben un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o un fibrato se ha de estar atento a la posible aparición de rabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en el prospecto de dichos medicamentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Angioedema

Certican se ha asociado a la aparición de angioedema. En la mayoría de los casos notificados los pacientes recibían tratamiento simultáneo con inhibidores de la ECA.

Everolimus y disfunción renal inducida por inhibidores de la calcineurina

En el trasplante renal y cardíaco, la administración de Certican con una dosis completa de ciclosporina aumenta el riesgo de disfunción renal. A fin de evitar la disfunción renal, es necesario reducir la dosis de ciclosporina cuando ésta se utilice con Certican. En los pacientes con concentraciones elevadas de creatinina sérica debe considerarse la posibilidad de adaptar convenientemente el tratamiento inmunodepresor, especialmente de reducir la dosis de la ciclosporina.

Se recomienda la supervisión asidua de la función renal en todos los pacientes. Se deberá tener cautela cuando se coadministren otros medicamentos capaces de perjudicar la función renal.

Proteinuria

El uso de Certican con inhibidores de la calcineurina en pacientes que han recibido un trasplante se ha asociado a una elevada proteinuria. El riesgo crece a medida que aumenta la concentración sanguínea de everolimus.

En los pacientes con trasplante renal y proteinuria leve durante un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento con un inhibidor de la calcineurina (ICN) se ha observado una agravación de la proteinuria cuando el ICN se reemplazó por Certican. Este fenómeno revierte al retirar Certican y reanudar el tratamiento con el ICN. No se ha confirmado la inocuidad ni la 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.

Trombosis del injerto renal

Se ha notificado un aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa en el riñón, que puede conducir a la pérdida del injerto, casi siempre en los 30 días después del trasplante.

Complicaciones de la cicatrización

Como otros inhibidores de la mTOR, Certican puede afectar la cicatrización de las heridas, 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 las complicaciones notificadas con más frecuencia en los pacientes con trasplante renal figura el linfocèle, que tiende a ser más frecuente si el índice de masa corporal es elevado. La frecuencia de derrame pericárdico o pleural es mayor en los receptores de un trasplante cardíaco.

Microangiopatías trombóticas

La administración simultánea de Certican con un inhibidor de la calcineurina (ICN) puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico, de púrpura trombocitopénica trombótica y de microangiopatía trombótica inducidos por el ICN.

Neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa

En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como Certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales. Se debe considerar el diagnóstico de neumopatía intersticial en los pacientes con síntomas indicativos de neumonía infecciosa que no respondan a los antibióticos, si se han descartado las causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no farmacológicas mediante los estudios adecuados. Generalmente la afección se resuelve tras la retirada de Certican o la adición de glucocorticoides, pero también ha habido casos mortales.

Diabetes mellitus posterior al trasplante

Se ha visto que Certican aumenta el riesgo de aparición de diabetes mellitus tras el trasplante. Es necesario vigilar de cerca la glucemia en los pacientes tratados con Certican.

Esterilidad masculina

Existen casos publicados de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. Los estudios de toxicología preclínica indican que el everolimus

puede reducir la espermatogénesis. La esterilidad masculina es un posible riesgo del tratamiento prolongado con Certican.

Riesgo de intolerancia a los excipientes

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

REACCIONES ADVERSAS

La asociación de Certican y ciclosporina se estudió en cinco ensayos clínicos efectuados en receptores de trasplantes renales en los que participaron 2497 pacientes en total (incluidos dos estudios que carecieron de un grupo de comparación que recibiera un medicamento distinto de Certican) y en tres ensayos clínicos realizado en receptores de trasplantes cardíacos en los que participaron 1531 pacientes en total (poblaciones «por intención de tratar» [IDT], véase el apartado FARMACODINAMIA).

Certican, asociado a tacrolimús, se estudió en un ensayo clínico realizado en 719 pacientes que habían recibido un trasplante hepático (población IDT, véase el apartado FARMACODINAMIA).

La aparición de acontecimientos adversos puede depender del grado y de la duración del tratamiento inmunodepresor. En los estudios en los que Certican se administró asociado a ciclosporina para microemulsión se observaron cifras más elevadas de creatinina sérica en los pacientes que recibieron esta asociación que en los del grupo de comparación. Tanto las elevaciones como los valores medios (o medianos) de la creatinina sérica fueron menos frecuentes o menores, respectivamente, en los ensayos en los que Certican se administró con dosis reducidas de ciclosporina.

Salvo la elevación de la creatinina sérica, el perfil toxicológico de Certican en los ensayos en los que se administró con una dosis reducida de ciclosporina fue similar al descrito en los tres estudios fundamentales en los que Certican se administró con la dosis completa de ciclosporina, aunque la incidencia general de acontecimientos adversos fue menor con las dosis reducidas de ciclosporina (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). En los ensayos clínicos comparativos, el 3,1% de los 3256 pacientes observados durante por lo menos 1 año que recibieron Certican asociado a otros inmunodepresores presentaron neoplasias malignas, de los cuales el 1,0% presentaban tumores cutáneos y el 0,6%, enfermedades linfoproliferativas o linfomas.

Las frecuencias de las reacciones adversas que se detallan a continuación provienen del análisis, realizado a los 12 meses, de la incidencia de los acontecimientos registrados en los estudios multicéntricos, aleatorizados y comparativos en los que Certican se administró junto con inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticoesteroides a receptores de un trasplante. Todos los ensayos incluyeron grupos que recibieron un tratamiento convencional, diferente de Certican, a base de un ICN.

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de fase III, que guardan una posible o probable relación con Certican. A menos que se especifique otra cosa,

estos trastornos se identificaron por su mayor incidencia en los estudios de fase III, tras comparar los pacientes tratados con Certican con los que recibieron un tratamiento convencional distinto, o por su incidencia idéntica, cuando se supo que el acontecimiento era una reacción adversa conocida del fármaco de comparación (como el micofenolato sódico [MFS] en los estudios de trasplante renal y cardíaco), véase el apartado FARMACODINAMIA. Salvo en casos en que se especifica lo contrario, las reacciones adversas son relativamente uniformes en todas las indicaciones de trasplante. La recopilación se ha hecho con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA:

Las reacciones adversas se clasificaron en orden de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); infrecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10 000, <1/1000); muy raras (<1/10 000).

Tabla 1 **Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos**

Acontecimientos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ⁹ 1,5mg N=274 (100%)	MFS ⁹ N=273 (100%)	EVR 1,5mg N=279 (100%)	MFS N=268 (100%)	EVR + TAC red. ⁹ N=245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N=241 (100%)
Infecciones e infestaciones							
Infección (bacteriosis, micosis, virosis)	Muy frecuente	173 (63,1)	190 (69,6)	174 (62,4)	161 (60,1)	124 (50,6)	104 (43,2)
Infecciones en las vías respiratorias bajas e infecciones pulmonares (incluida la neumonía)	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	15 (5,5)	36 (12,9)	32 (11,9)	14 (5,7)	14 (5,8)
Infecciones en las vías respiratorias altas	Muy frecuente	68 (24,8)	76 (27,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	38 (15,5)	32 (13,3)
Infecciones en las vías urinarias	Muy frecuente ²	68 (24,8)	66 (24,2)	22 (7,9)	22 (8,2)	21 (8,6)	11 (4,6)
Septicemia	Frecuente	10 (3,6)	9 (3,3)	17 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,5)	8 (3,3)
Infección de heridas	Frecuente	6 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,4)	0	8 (3,3)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas							
Tumores malignos o no especificados	Frecuente	4 (1,5)	7 (2,6)	12 (4,3)	8 (3,0)	5 (2,0)	11 (4,6)
Neoplasias de la piel, malignas o no especificadas	Frecuente	3 (1,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	3 (1,2)
Linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante	Infrecuente	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia o eritrocitopenia	Muy frecuente	72 (26,3)	71 (26,0)	117 (41,9)	88 (32,8)	23 (9,4)	22 (9,1)
Leucocitopenia	Muy frecuente	15 (5,5)	44 (16,1)	44 (15,8)	94 (35,1)	35 (14,3)	17 (7,1)

Acontecimientos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ⁹ 1,5mg N=274 (100%)	MFS ⁹ N=273 (100%)	EVR 1,5mg N=279 (100%)	MFS N=268 (100%)	EVR + TAC red. ⁹ N=245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N=241 (100%)
Trombocitopenia	Muy frecuente	8 (2,9)	6 (2,2)	31 (11,1)	29 (10,8)	14 (5,7)	5 (2,1)
Pancitopenia	Frecuente	2 (0,7)	4 (1,5)	0	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Microangiopatías trombóticas (incluye la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)	Frecuente	4 (1,5)	0	3 (1,1)	0	0	0
Trastornos endocrinos							
Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de FSH y LH)	Infrecuente	0	2 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición							
Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos)	Muy frecuente	143 (52,2)	105 (38,5)	83 (29,7)	60 (22,4)	58 (23,7)	23 (9,5)
Diabetes mellitus posterior al trasplante	Muy frecuente	58 (21,2)	68 (24,9)	53 (19,0)	52 (19,4)	28 (11,4)	29 (12,0)
Hipopotasemia	Muy frecuente	33 (12,0)	32 (11,7)	36 (12,9)	32 (11,9)	7 (2,9)	5 (2,1)
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuente	47 (17,2)	43 (15,8)	75 (26,9)	54 (20,1)	14 (5,7)	19 (7,9)
Angustia	Muy frecuente	26 (9,5)	19 (7,0)	42 (15,1)	32 (11,9)	11 (4,5)	4 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso							
Dolor de cabeza	Muy frecuente	49 (17,9)	40 (14,7)	78 (28,0)	63 (23,5)	47 (19,2)	46 (19,1)
Trastornos cardíacos							
Derrame pericárdico	Muy frecuente ³	1 (0,4)	1 (0,4)	111 (39,8)	74 (27,6)	1 (0,4)	2 (0,8)
Taquicardia	Frecuente	14 (5,1)	8 (2,9)	18 (6,5)	19 (7,1)	5 (2,0)	8 (3,3)
Trastornos vasculares							
Hipertensión	Muy frecuente	89 (32,5)	89 (32,6)	129 (46,2)	127 (47,4)	44 (18,0)	38 (15,8)
Episodios tromboembólicos venosos	Muy frecuente	15 (5,5)	8 (2,9)	34 (12,2)	22 (8,2)	9 (3,7)	3 (1,2)
Epistaxis	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	15 (5,4)	7 (2,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Linfocele	Frecuente ⁴	21 (7,7)	16 (5,9)	12 (4,3)	6 (2,2)	0	1 (0,4)
Trombosis del injerto renal	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	—	—	—	—
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino							
Derrame pleural	Muy frecuente ¹	8 (2,9)	5 (1,8)	71 (25,4)	58 (21,6)	11 (4,5)	11 (4,6)
Tos	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	30 (11,0)	57 (20,4)	42 (15,7)	15 (6,1)	15 (6,2)
Disnea	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	24 (8,8)	47 (16,8)	43 (16,0)	15 (6,1)	12 (5,0)

Acontecimientos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ⁹ 1,5mg N=274 (100%)	MFS ⁹ N=273 (100%)	EVR 1,5mg N=279 (100%)	MFS N=268 (100%)	EVR + TAC red. ⁹ N=245 (100%)	TAC ⁹ de comp. N=241 (100%)
Neumopatía intersticial	Infrecuente ⁵	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea	Muy frecuente	51 (18,6)	54 (19,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	47 (19,2)	50 (20,7)
Náuseas	Muy frecuente	81 (29,6)	86 (31,5)	58 (20,8)	71 (26,5)	33 (13,5)	28 (11,6)
Vómitos	Muy frecuente	40 (14,6)	60 (22,0)	29 (10,4)	42 (15,7)	14 (5,7)	18 (7,5)
Dolor abdominal	Muy frecuente	50 (18,2)	67 (24,5)	32 (11,5)	38 (14,2)	45 (18,4)	35 (14,5)
Dolor bucofaríngeo	Frecuente	14 (5,1)	10 (3,7)	17 (6,1)	10 (3,7)	13 (5,3)	5 (2,1)
Pancreatitis	Frecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0	2 (0,8)	2 (0,8)
Estomatitis o úlceras bucales	Frecuente	24 (8,8)	7 (2,6)	23 (8,2)	13 (4,9)	23 (9,4)	3 (1,2)
Trastornos hepatobiliares							
Hepatitis no infecciosa	Infrecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	5 (2,1)
Ictericia	Infrecuente	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Acné	Frecuente	26 (9,5)	23 (8,4)	21 (7,5)	28 (10,4)	4 (1,6)	0
Angioedema	Frecuente ⁶	11 (4,0)	10 (3,7)	14 (5,0)	7 (2,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
Exantema	Frecuente	13 (4,7)	17 (6,2)	15 (5,4)	17 (6,3)	9 (3,7)	9 (3,7)
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo							
Mialgia	Frecuente	15 (5,5)	10 (3,7)	20 (7,2)	18 (6,7)	7 (2,9)	4 (1,7)
Artralgia	Frecuente	25 (9,1)	26 (9,5)	17 (6,1)	23 (8,6)	17 (6,9)	18 (7,5)
Trastornos renales y urinarios							
Proteinuria	Frecuente ²	25 (9,1)	20 (7,3)	9 (3,2)	4 (1,5)	7 (2,9)	2 (0,8)
Necrosis tubular renal	Frecuente ⁷	15 (5,5)	13 (4,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas							
Disfunción eréctil	Frecuente	10 (5,7)	5 (2,7)	15 (6,7)	7 (3,2)	3 (1,7)	5 (2,8)
Trastornos generales y en el lugar de la administración							
Dolor	Muy frecuente	27 (9,9)	27 (9,9)	43 (15,4)	33 (12,3)	8 (3,3)	10 (4,1)
Fiebre	Muy frecuente	51 (18,6)	41 (15,0)	46 (16,9)	40 (14,9)	32 (13,1)	25 (10,4)
Edema periférico	Muy frecuente	123	108	124	103	43	26

Acontecimientos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ⁹ 1,5mg	MFS ⁹	EVR 1,5mg	MFS	EVR + TAC red. ⁹	TAC ⁹ de comp.
		N=274 (100%)	N=273 (100%)	N=279 (100%)	N=268 (100%)	N=245 (100%)	N=241 (100%)
		(44,9)	(39,6)	(44,4)	(38,4)	(17,6)	(10,8)
Cicatrización deficiente	Muy frecuente	89 (32,5)	77 (28,2)	55 (19,7)	52 (19,4)	27 (11,0)	19 (7,9)
Hernia incisional	Frecuente	5 (1,8)	3 (1,1)	9 (3,2)	4 (1,5)	17 (6,9)	13 (5,4)
Pruebas complementarias							
Cifras anormales de enzimas hepáticas	Frecuente ⁸	6 (2,2)	12 (4,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	16 (6,5)	24 (10,0)

¹Frecuente en el trasplante renal y en el trasplante hepático.

²Frecuente en el trasplante cardíaco y en el trasplante hepático.

³En el trasplante cardíaco.

⁴En el trasplante renal y en el trasplante cardíaco.

⁵La búsqueda normalizada en el MedDRA (SMQ) por «neumopatía intersticial» (NI) arrojó la frecuencia de NI en los ensayos clínicos que se indica en la tabla 1. Dicha búsqueda amplia también reveló casos causados por acontecimientos relacionados, por ejemplo, por infecciones. La categoría de frecuencia que figura aquí deriva de una revisión médica de los casos conocidos.

⁶Sobre todo en los pacientes que recibían simultáneamente inhibidores de la ECA.

⁷En el trasplante renal.

⁸Aspartato-transaminasa (AST), alanina-transaminasa (ALT), γ-glutamyl-transferasa (γ-GT) elevadas; las frecuencias que figuran aquí derivan de una prueba de la función hepática, realizada con posterioridad al trasplante, que arrojó resultados anómalos; las cifras enzimáticas fueron corroboradas en todos los estudios.

⁹EVR: Everolimus, MFS: micofenolato sódico, TAC: tacrolímús.

Reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización del medicamento

Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación (Tabla 2) a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.1) y, dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares

Vasculitis leucocitoclástica

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Proteinosis alveolar pulmonar

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eritroderma

INTERACCIONES

El everolimus es metabolizado principalmente en el hígado y en menor grado en la pared intestinal por el CYP3A4. Es asimismo un sustrato de la bomba de expulsión de fármacos, la glucoproteína P (Pg). Por consiguiente, la absorción y la eliminación ulterior del everolimus presente en la circulación general pueden verse influidas por fármacos que afecten al CYP3A4 o la Pg.

Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Rifampicina (inductor del CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de rifampicina, seguido de una dosis única de Certican, prácticamente triplica la depuración de everolimus, disminuyendo la $C_{máx}$ en un 58% y el AUC en un 63%. No se recomienda su asociación con rifampicina (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Ketoconazol (inhibidor del CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de ketoconazol, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{máx}$ y el AUC de everolimus fueran unas 3,9 veces y unas 15,0 veces mayores, respectivamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Inductores e inhibidores potentes del CYP3A4

No se recomienda el tratamiento simultáneo con inductores o inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir, rifampicina, rifabutina), véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Certican

Ciclosporina (inhibidor del CYP3A4 o de la Pg)

La biodisponibilidad de everolimus aumenta considerablemente cuando se administra simultáneamente con ciclosporina. En un estudio con dosis únicas en sujetos sanos, la ciclosporina en microemulsión aumentó un 168% el AUC del everolimus (entre 46 y 365%) y un 82% la $C_{\text{máx}}$ (entre 25 y 158%) con respecto a la administración del everolimus solo. Si se modifica la dosis de ciclosporina puede ser necesario ajustar la dosis de everolimus (véase POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Eritromicina (inhibidor del CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de eritromicina, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de everolimus fueran unas 2,0 veces y unas 4,4 veces mayores, respectivamente.

Verapamilo (inhibidor del CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de verapamilo, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de everolimus fueran unas 2,3 veces y unas 3,5 veces mayores, respectivamente.

Interacciones que afectan el uso de otros fármacos

Ciclosporina (inhibidor del CYP3A4 o de la Pg)

Certican ejerció una influencia clínica mínima en la farmacocinética de la ciclosporina en los pacientes con trasplante renal o cardíaco que recibían ciclosporina para microemulsión.

Octreotida

La coadministración de everolimus y octreotida de absorción lenta aumenta la $C_{\text{mín}}$ de octreotida con un cociente de medias geométricas (everolimus/placebo) de 1,47.

Atorvastatina (sustrato del CYP3A4) y pravastatina (sustrato de la Pg)

La administración de dosis únicas de Certican con atorvastatina o pravastatina a individuos sanos no alteró la farmacocinética de la atorvastatina, de la pravastatina ni del everolimus, ni tampoco afectó la biorreactividad plasmática total de la HMG-CoA reductasa de forma clínicamente importante. No obstante, estos resultados no se pueden extrapolar a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Se debe estar atento a la aparición de rabdomiólisis y otros efectos adversos descritos en el prospecto de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Midazolam (sustrato del CYP3A4)

En un estudio de interacción farmacológica de diseño cruzado con dos períodos de secuencia fija, 25 sujetos sanos recibieron una dosis oral única de 4 mg de midazolam (en el período 1) y 10 mg de everolimus una vez al día durante 5 días y, junto con la última dosis de everolimus, una dosis única de 4 mg de midazolam (en el período 2). La $C_{\text{máx}}$ de midazolam fue unas 1,25 veces mayor (IC del 90%, 1,14–1,37) y el AUC_{∞} , unas 1,30 veces mayor (1,22–1,39). La semivida del midazolam permaneció inalterada. Este estudio reveló que el everolimus es un inhibidor débil del CYP3A4.

Interacciones previstas que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Certican

Inductores moderados del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de everolimus y reducir sus concentraciones sanguíneas (p.ej., la hierba de san Juan –*Hypericum perforatum*–, anticonvulsivos, como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína, y fármacos contra el VIH, como el efavirenz y la nevirapina).

Inhibidores moderados del CYP3A4

Los inhibidores moderados del CYP3A4 y la Pg pueden incrementar las concentraciones sanguíneas de everolimus (p.ej., **antimicóticos**, como el fluconazol, **antagonistas del calcio**, como el verapamilo, el nicardipino y el diltiazem, **inhibidores de la proteasa**, como el nelfinavir, el indinavir y el amprenavir).

Inhibidores de la Pg

Los inhibidores de la Pg pueden reducir la salida de everolimus de las células intestinales y aumentar la concentración sanguínea de este fármaco.

Sustratos del CYP3A4 y del CYP2D6

In vitro, el everolimus es un inhibidor competitivo del CYP3A4 y el CYP2D6, capaz de aumentar las concentraciones de los fármacos eliminados por dichas enzimas. Por consiguiente, se debe tener cautela cuando se administre everolimus asociado a sustratos de

los citocromos CYP3A4 y CYP2D6 que posean un estrecho margen terapéutico. Todos los estudios de interacción *in vivo* se llevaron a cabo sin la administración concurrente de ciclosporina.

Vacunas

Los inmunodepresores pueden alterar la respuesta a las vacunas y éstas pueden perder eficacia durante el tratamiento con Certican. Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas).

Interacciones con fármacos, alimentos o bebidas

Pomelo

El pomelo y el jugo de pomelo afectan la actividad del citocromo P450 y de la Pg y deben evitarse.

MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Mujeres en edad de procrear (y medidas anticonceptivas)

Se aconsejará a las mujeres en edad de procrear que utilicen métodos anticonceptivos muy eficaces desde el comienzo del tratamiento con everolimus (Certican) hasta 8 semanas después de su finalización.

Embarazo

No se dispone de información suficiente acerca del uso de Certican en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en la reproducción, por ejemplo, embriotoxicidad y fetotoxicidad (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para el ser humano. Se debe evitar el empleo de Certican durante el embarazo, a menos que los posibles beneficios justifiquen el eventual riesgo para el feto.

Lactancia

No se sabe si el everolimus pasa a la leche materna, pero en los estudios con animales el everolimus o sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche de las ratas lactantes. Por consiguiente, las mujeres que toman Certican no deben amamantar.

Fecundidad

Se han publicado casos de azoospermia y oligospermia de naturaleza reversible en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

En los estudios con animales, el everolimus presentó un reducido poder de toxicidad aguda. No se observó letalidad ni toxicidad grave en las ratas o los ratones que recibieron dosis orales únicas de 2000 mg/kg (ensayo límite).

Se conocen muy pocos casos de sobredosis en los seres humanos. Se ha notificado un solo caso de ingestión fortuita de 1,5 mg de everolimus por parte de un niño de 2 años de edad, que no dio lugar a acontecimientos adversos. Se han administrado dosis únicas de hasta 25 mg a pacientes con trasplante, con una aceptable tolerabilidad.

En todos los casos de sobredosis deben tomarse medidas generales de apoyo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia

Modo de acción

El everolimus, un inhibidor de la señal de proliferación celular, previene el rechazo del aloinjerto en modelos de roedores y de primates con alotrasplante. Ejerce su efecto inmunodepresor mediante la inhibición de la proliferación (y, por ende, de la expansión clonal) de los linfocitos T activados por antígeno, que está mediada por interleucinas específicas de los linfocitos T, a saber, la interleucina 2 y la interleucina 15. El everolimus inhibe la vía intracelular de transducción de señales, vía que normalmente conduce a la proliferación celular cuando se activa debido a la fijación de tales factores de crecimiento linfocítico a sus respectivos receptores. El bloqueo de esta señal por parte de everolimus hace que las células se detengan en el estadio G₁ del ciclo celular.

El everolimus forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP-12. En presencia de everolimus, se inhibe la fosforilación de la cinasa p70 S6, estimulada por factores de crecimiento. Dado que la fosforilación de la cinasa p70 S6 está bajo el control de la cinasa FRAP (también denominada «mTOR»), este hecho sugiere que el complejo everolimus-FKBP-12 se fija a FRAP y de esa forma interfiere el funcionamiento de esta última. La cinasa FRAP es una proteína reguladora clave que gobierna el metabolismo, el crecimiento y la proliferación de las células; el bloqueo de su función explica por qué el everolimus detiene el ciclo celular.

Por lo tanto, el everolimus actúa a través de un mecanismo distinto del de la ciclosporina. En modelos preclínicos de alotrasplantes, la asociación de everolimus y ciclosporina fue más eficaz que cualquiera de estos fármacos por separado.

El efecto del everolimus no se limita a los linfocitos T. Por el contrario, el everolimus inhibe generalmente la proliferación (estimulada por factores de crecimiento) de células hematopoyéticas y de células no hematopoyéticas tales como las fibras musculares lisas (leiomiocitos) de los vasos sanguíneos. La proliferación de los leiomiocitos vasculares, provocada por una lesión de las células endoteliales y que conduce a la formación de una neointima, desempeña un papel fundamental en la patogenia del rechazo crónico. En un

modelo de alotrasplante de aorta en ratas utilizado en los estudios preclínicos efectuados con el everolimus se observó la inhibición de la formación de la neoíntima.

Farmacocinética

Absorción

El everolimus alcanza su concentración máxima 1 o 2 horas después de la administración oral. Las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes con trasplante son proporcionales a la dosis en el intervalo de 0,25 a 15 mg. El cociente de AUC revela que la biodisponibilidad relativa del comprimido dispersable frente al comprimido convencional es de 0,90 (IC del 90%: 0,76 – 1,07). **Efecto de los alimentos:** la $C_{\text{máx}}$ 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 se debe administrar siempre con alimentos o siempre sin alimentos.

Distribución

El cociente sangre/plasma del everolimus, que en el intervalo de 5 a 5000 ng/ml depende de la concentración, varía entre el 17% y el 73%. La unión a proteínas plasmáticas es cerca del 74% en los sujetos sanos y en los pacientes con disfunción hepática moderada. El volumen de distribución asociado a la fase terminal (V_z/F) en los pacientes con trasplante renal en fase de mantenimiento es de 342 ± 107 l.

Biotransformación y metabolismo

El everolimus es sustrato del CYP3A4 y de la Pg. Luego de la administración oral, es el componente circulante principal en la sangre humana. Se han detectado seis metabolitos importantes del everolimus en dicho medio: tres metabolitos monohidroxilados, dos productos con anillos abiertos por hidrólisis y un conjugado fosfatidilcolínico del everolimus. Estos metabolitos se identificaron también en las especies animales de los estudios de toxicidad, y su actividad era unas cien veces menor que la del everolimus. Por consiguiente, se considera que la mayor parte de la actividad farmacológica del everolimus se debe al compuesto inalterado.

Eliminación

Tras la administración de una dosis única de everolimus radioactivo a receptores de trasplante que recibían ciclosporina, la mayor parte de la radioactividad (el 80%) se encontró en las heces y sólo una pequeña proporción (el 5%) en la orina. El compuesto original no se detecta en la orina ni en las heces.

Farmacocinética en el estado estacionario

La farmacocinética es similar en los pacientes con trasplante renal o cardíaco que reciben simultáneamente everolimus dos veces al día y ciclosporina para microemulsión. Hacia el cuarto día se alcanza el estado estacionario con una acumulación de 2 a 3 veces superior de concentraciones sanguíneas si se compara con la exposición tras la primera dosis. Las

concentraciones máximas se alcanzan entre 1 y 2 h ($T_{\text{máx}}$) después de la administración. La $C_{\text{máx}}$ media es igual a $11,1 \pm 4,6$ y a $20,3 \pm 8,0$ ng/ml y el AUC medio igual a 75 ± 31 y 131 ± 59 ng•h/ml cuando se administran dosis de 0,75 y 1,5 mg dos veces al día, respectivamente. Las concentraciones sanguíneas mínimas previas a la administración (C_{min}) son en promedio iguales a $4,1 \pm 2,1$ y a $7,1 \pm 4,6$ ng/ml cuando se administran dosis de 0,75 y 1,5 mg dos veces al día, respectivamente. La exposición al everolimus permanece constante durante el primer año después del trasplante. La C_{min} se correlaciona significativamente con el AUC, siendo el coeficiente de correlación de entre 0,86 y 0,94. El análisis farmacocinético poblacional indica que la depuración oral (CL/F) es de 8,8 l/h (un 27% de variación interindividual) y el volumen de distribución central (V_c/F) es de 110 l (un 36% de variación interindividual). La variabilidad residual de las concentraciones sanguíneas es del 31%. La semivida de eliminación es de 28 ± 7 h.

Disfunción hepática

En 6 pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), así como en dos grupos (estudiados separadamente) de 8 y 9 pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child Pugh) y en 6 pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child Pugh), el AUC medio de everolimus fue unas 1,6, 2,1, 3,3 y 3,6 veces mayor, respectivamente, que la de los sujetos con función hepática normal. En los pacientes con disfunción hepática leve, moderada y grave, las semividas medias fueron de 52, 59 y 78 horas, respectivamente. Las prolongadas semividas retrasan el momento en que se alcanzan las concentraciones sanguíneas estacionarias de everolimus (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Disfunción renal

La disfunción renal posterior al trasplante (depuración de creatinina [Cl_{crea}] entre 11 y 107 ml/min) no afectó la farmacocinética de everolimus.

Pacientes pediátricos

La depuración aparente del everolimus (CL/F) aumenta de forma lineal con la edad del paciente (1 a 16 años), la superficie corporal ($0,49\text{--}1,92$ m²) y el peso (11–77 kg). La CL/F en el estado estacionario es de $10,2 \pm 3,0$ l/h/m² y la semivida de eliminación, de 30 ± 11 h. Diecinueve pacientes pediátricos con trasplante renal *de novo* (de 1 a 16 años de edad) recibieron comprimidos dispersables de Certican en dosis de 0,8 mg/m² (máximo 1,5 mg) dos veces diarias con la ciclosporina para microemulsión. Alcanzaron un AUC de everolimus igual a 87 ± 27 ng•h/ml, semejante al de los adultos tratados con 0,75 mg dos veces diarias. Las concentraciones mínimas en el estado estacionario (C_0) fueron de $4,4 \pm 1,7$ ng/ml.

Ancianos

Se estimó que la depuración de everolimus por vía oral puede verse reducida un 0,33% por año en los adultos (la franja etaria estudiada fue de 16 a 70 años). No se considera necesario ajustar la dosis.

Origen étnico

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

Relación entre la exposición y la respuesta

En los pacientes con trasplante renal o cardíaco, el promedio de concentraciones mínimas (C₀) de everolimus durante los primeros seis meses después del trasplante guardaba relación con la incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia y con la incidencia de trombocitopenia (véase la Tabla 3).

Tabla 3 Relación entre la exposición y la respuesta a everolimus en pacientes con trasplantes

Trasplante renal					
Concentración mínima (C ₀) (ng/ml)	≤3,4	3,5–4,5	4,6–5,7	5,8–7,7	7,8–15,0
Ausencia de rechazo	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /l)	10%	9%	7%	14%	17%
Trasplante cardíaco					
Concentración mínima (C ₀) (ng/ml)	≤3,5	3,6–5,3	5,4–7,3	7,4–10,2	10,3–21,8
Ausencia de rechazo	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopenia (<75 x 10 ⁹ /l)	5%	5%	6%	8%	9%
Trasplante hepático					
Concentración mínima (C ₀) (ng/ml)	≤ 3	3–8			≥ 8
Ausencia de RACBt	88%	98%			92%
Trombocitopenia (≤75×10 ⁹ /l)	35%	13%			18%
Neutrocitopenia (<1,75 x 10 ⁹ /l)	70%	31%			44%

ESTUDIOS CLÍNICOS

Trasplante renal

Se investigaron los efectos de Certican, en dosis fijas de 1,5 mg/día y 3 mg/día, asociado a las dosis convencionales de ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides en dos ensayos clínicos de fase III de trasplante renal *de novo* (B201 y B251). Como medicamento de comparación se utilizó el micofenolato mofetilo (MFM) en dosis de 1 g administrada dos veces por día. Los criterios principales de valoración fueron la falta de eficacia (criterio compuesto de rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento) a los seis meses, y el criterio compuesto de pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento a los 12 meses. En términos generales, Certican no resultó inferior al MFM en estos ensayos. En el estudio B201, la incidencia del rechazo agudo confirmado mediante biopsia a los seis meses en los grupos de Certican 1,5 mg/día, Certican 3 mg/día y de MFM fue del 21,6%, del 18,2% y del 23,5% , respectivamente. En el estudio B251, los porcentajes fueron del 17,1%, del 20,1% y del

23,5%, respectivamente, para los grupos de Certican 1,5 mg/día, de Certican 3 mg/día y de MFM.

Se observó con mayor frecuencia un funcionamiento deficiente del aloinjerto acompañado de valores elevados de creatinina sérica entre los individuos que tomaban Certican asociado a la dosis completa de ciclosporina para microemulsión que en los pacientes que recibían MFM. Este efecto sugiere que Certican incrementa la nefrotoxicidad de la ciclosporina. El análisis farmacodinámico de las concentraciones farmacológicas mostró que se podía mejorar la función renal sin menoscabo de la eficacia si se reducía la exposición a la ciclosporina, a condición de mantener la concentración sanguínea mínima de everolimus por encima de 3 ng. Esta observación se confirmó posteriormente en otros dos ensayos de fase III (A2306 y A2307 en los que participaron 237 y 256 pacientes, respectivamente), donde se evaluaron la eficacia y la seguridad de dosis diarias de Certican de 1,5 y 3 mg (dosis inicial; posteriormente la dosificación se basó en la concentración mínima (C0) deseada ≥ 3 ng/ml) acompañadas de una exposición reducida a la ciclosporina. En ambos estudios se logró mejorar la función renal sin menoscabo de la eficacia. No obstante, en esos ensayos faltó un grupo de comparación no tratado con Certican.

Se ha concluido un ensayo comparativo, multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento y de fase III (A2309), en el que 833 pacientes con trasplante riñón *de novo* fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de Certican, que diferían en la dosis recibida, la que se administró asociada a una dosis reducida de ciclosporina o un tratamiento convencional a base de micofenolato sódico (MFS) + ciclosporina, durante un periodo de 12 meses. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de inducción con basiliximab antes del trasplante y 4 días después del mismo. 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 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 4. Las concentraciones sanguíneas de everolimus y ciclosporina (C0 y C2) medidas realmente se indican en la Tabla 5.

La dosis superior de Certican fue tan eficaz como la menor, pero se asoció a un mayor número de reacciones adversas, por eso no se recomienda su uso.

La dosis recomendada de Certican es la menor (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Tabla 4 Estudio A2309: Límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina

C ₀ deseada de ciclosporina (ng/ml)	Mes 1	Meses 2–3	Meses 4–5	Meses 6–12
Grupo de Certican	100–200	75–150	50–100	25–50
Grupo del MFS	200–300	100–250	100–250	100–250

Tabla 5 Estudio A2309: Concentraciones sanguíneas mínimas medidas de ciclosporina y everolimus

Concentración mínima (ng/ml)	Grupos tratados con Certican (dosis reducida de ciclosporina)				MFS (dosis estándar de ciclosporina)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Ciclosporina	Co	C2	Co	C2	Co	C2
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	(Co deseada: 3–8)		(Co 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; Co = concentración mínima, C2 = concentración dos horas después de la administración.

Fuente: App 1: Tablas 4–3–1.5; 14.3–1.7c; 14.3–1.7c

El criterio de valoración principal de la eficacia fue una variable compuesta representativa del fracaso terapéutico (rechazo agudo comprobado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento). Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6 Estudio A2309: Criterios compuestos e individuales de eficacia a los 6 y 12 meses (incidencia en la población IDT)

	Certican 1,5 mg N=277 % (n)		Certican 3,0 mg N=279 % (n)		MFS 1,44 g N=277 % (n)	
	6 m	12 m	6 m	12 m	6 m	12 m
Criterio compuesto (criterio 1°)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Diferencia porcentual (%) (Certican - MFS)	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)	—	—
Criterios individuales (criterios 2°)						
RACBt	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)
Muerte	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Pérdida de vista del paciente durante el seguimiento	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Criterios combinados (criterios 2°)						
Pérdida del injerto/ Muerte	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Pérdida del injerto/Muerte/Pérdida de vista del paciente durante el seguimiento	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

m = meses, 1° = principal, 2° = secundario, IC = intervalo de confianza, el margen de ausencia de inferioridad fue del 10%.

Criterio compuesto: rechazo agudo comprobado por biopsia y tratado (RACBt), pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento.

Los cambios de la función renal, a juzgar por la filtración glomerular (FG) calculada mediante la fórmula del estudio de modificación de la dieta en la insuficiencia renal (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD), se indican en la Tabla 7.

La proteinuria se evaluó durante las visitas programadas mediante análisis puntuales de la concentración de proteína o creatinina en orina, y se clasificó según su importancia clínica como figura en la Tabla 8. 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 MFS. Se observó una relación entre el grado de proteinuria y las concentraciones mínimas de everolimus, particularmente con valores de $C_{\min}$ superiores a 8 ng/ml.

Las reacciones adversas registradas con Certican se han incluido en la Tabla 1. La incidencia de virosis fue menor en los pacientes tratados con Certican, básicamente porque hubo menos casos de infección por CMV (0,7% frente al 5,95%) y de infección por virus BK (1,5% frente al 4,8%).

Tabla 7 Estudio A2309: Función renal (FG calculada con la fórmula de MDRD) a los 12 meses (población de análisis por intención de tratar)

	Certican 1,5 mg N=277	Certican 3,0 mg N=279	MFS 1,44 g N=277
FG media a los 12 meses (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Diferencia de medias (everolimus - MFS)	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 FG a los 12 meses: pérdida del injerto = 0; muerte o pérdida de vista del paciente 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 8 Estudio A2309: Cociente proteína/creatinina en orina

		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)
	MFS 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 a los 12 meses o última observación disponible)

Trasplante cardíaco

En el estudio de fase III de trasplante cardíaco (B253), se compararon las dosis de 1,5 y 3 mg/día de Certican, asociadas a las dosis habituales de ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides, con las dosis de 1 a 3 mg/kg/día de azatioprina (AZA). El criterio de valoración principal fue una variable compuesta de la incidencia de los acontecimientos siguientes: rechazo agudo $\geq$ grado 3A de la ISHLT, rechazo agudo asociado a compromiso hemodinámico, pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento a los 6, 12 y 24 meses. La incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia $\geq$ grado 3A de la ISHLT al sexto mes 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 ($p = 0,003$ para 1,5 mg frente al grupo de comparación; $< 0,001$ para 3 mg frente al grupo de comparación).

Según los datos de las ecografías intracoronarias obtenidas de un subgrupo de personas de la población de estudio, ambas dosis de Certican fueron de forma estadísticamente significativa más eficaces que la AZA a la hora de prevenir la vasculopatía del alotrasplante (definida como un aumento $\geq 0,5$ mm en el espesor máximo inicial de la íntima, comparado con al menos uno de los cortes equivalentes de las secuencias automatizadas de imágenes obtenidas durante la retirada del catéter), que constituye un importante factor de riesgo de pérdida del injerto a largo plazo.

Las elevaciones de la creatinina sérica fueron más frecuentes entre los sujetos que recibieron Certican asociado a una dosis completa de ciclosporina para microemulsión que en los pacientes tratados con AZA. Estos resultados indicaron que Certican incrementa la nefrotoxicidad inducida por la ciclosporina; sin embargo, un análisis adicional 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 posibilidad.

En el estudio A2411, sin enmascaramiento, aleatorizado y de 12 meses de duración, se comparó Certican, asociado a dosis reducidas de ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides, con el MFM, asociado a dosis convencionales de ciclosporina en microemulsión y corticoesteroides, en pacientes con un primer trasplante cardíaco. Participaron en el estudio 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 de entre 3 y 8 ng/ml. El tratamiento con MFM ($n=84$) se inició con la dosis de 1500 mg dos veces al día. Las dosis de ciclosporina para microemulsión se ajustaron para conseguir las siguientes concentraciones mínimas (ng/ml):

C0 deseada de ciclosporina	Mes 1	Mes 2	Meses 3–4	Meses 5–6	Meses 7–12
Grupo de Certican	200–350	150–250	100–200	75–150	50–100
Grupo del MFM	200–350	200–350	200–300	150–250	100–250

La función renal mejoró cuando se administraron dosis reducidas de ciclosporina, como se desprende de la depuración media de creatinina calculada con la fórmula de Cockcroft–Gault a los seis meses (Certican: 65,4 frente a MFM: 72,2 ml/mn) y a los 12 meses (Certican: 68,7 frente a MFM: 71,8 ml/mn). La eficacia, expresada como la incidencia de episodios de rechazo agudo comprobados por biopsia ($\geq$ grado 3A de la ISHLT), siguió siendo comparable en ambos grupos después de 12 meses (Certican: 22,8% frente al MFM: 29,8%).

En el estudio A2310, un ensayo de fase III, multicéntrico, sin enmascaramiento y aleatorizado, se comparó la eficacia y seguridad de dos tratamientos con Certican asociado a dosis reducidas de ciclosporina con la eficacia y seguridad de un tratamiento convencional con MFM y 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 corticoesteroides.

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 MFM 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. En la Tabla 9 se presentan las concentraciones sanguíneas de everolimus y ciclosporina.

La incorporación de pacientes al grupo que recibía la dosis más elevada de Certican se suspendió prematuramente porque en los 90 días siguientes a la aleatorización aumentó la mortalidad por infecciones y trastornos cardiovasculares en este grupo. La naturaleza y el tipo de muertes en este grupo no indicaron que la diferencia podía guardar relación con la presencia o el tipo de terapia de inducción.

Se han hecho comparaciones estadísticas solamente entre los grupos que recibieron tratamiento hasta el final. Las concentraciones sanguíneas reales de fármaco se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9 Estudio A2310: Concentraciones sanguíneas mínimas medidas de ciclosporina y everolimus

Visitas programadas	Certican 1,5mg/dosis reducida de ciclosporina N=279		MFM 3g/dosis convencional de ciclosporina 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)

Los números expresan la media ± DE de los valores medidos; C₀ = concentración mínima.

Fuente: Fuente: PT, tablas 14.3–1.5 y 14.3–1.7a

El criterio de valoración principal de la eficacia fue una variable compuesta representativa del fracaso terapéutico, que implicaba la manifestación de alguno de los siguientes acontecimientos: Episodio de rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) de grado $\geq 3A$ de la ISHLT, episodio de rechazo agudo (RA) asociado a compromiso hemodinámico, pérdida del injerto/repetición del trasplante, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento. Los resultados de eficacia obtenidos después de 12 meses se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10 Estudio A2310: Porcentajes de incidencia de los criterios de eficacia, por grupo de tratamiento (población IDT – análisis al mes 12)

Criterios de eficacia	Certican 1,5 mg N=279 <i>n (%)</i>	MFM N=271 <i>n (%)</i>
Principal: Falta de eficacia (criterio compuesto):	99 (35,1)	91 (33,6)
– RA asociado a compromiso hemodinámico	11 (3,9)	7 (2,6)
– RACB de grado $\geq 3A$ de la ISHLT	63 (22,3)	67 (24,7)
– Muerte	22 (7,8)	13 (4,8)
– Pérdida del injerto/repetición del trasplante	4 (1,4)	5 (1,8)
– Pérdida de vista del paciente durante el seguimiento*	9 (3,2)	10 (3,7)
Secundarias:		
Pérdida del injerto/repetición del trasplante, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento**	33 (11,7)	24 (8,9)
– Pérdida de vista del paciente durante el seguimiento**	11 (3,9)	11 (4,1)
Rechazo agudo tratado con anticuerpo	13 (4,6)	9 (3,3)

Falta de eficacia (criterio compuesto): Episodios de rechazo agudo comprobado por biopsia (RACB) de grado $\geq 3A$ de la ISHLT, rechazo agudo asociado a compromiso hemodinámico, pérdida del injerto o repetición del trasplante, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento.

* Pérdida de vista del paciente durante el seguimiento correspondiente al criterio de valoración pertinente (principal o secundario).

Fuente: PT – Tabla 14.2–1.1a.

La mayor mortalidad en el grupo de Certican frente al grupo del MFM se debió básicamente a infecciones ocurridas durante los tres primeros meses de tratamiento en el subgrupo de pacientes que recibieron Certican y una terapia de inducción con timoglobulina. La incidencia considerablemente más elevada de infecciones graves con Certican que con el MFM en el subgrupo de timoglobulina parece indicar una mayor potencia inmunodepresora. La diferencia de mortalidad en el subgrupo de la timoglobulina, que fue especialmente nítida en los pacientes que habían sido hospitalizados antes del trasplante y que tenían dispositivos de asistencia mecánica en el ventrículo izquierdo, sugiere que estos pacientes eran mucho más vulnerables a las complicaciones de las infecciones.

Se realizaron estudios de ecografía intravascular en un subgrupo de pacientes para investigar los cambios de 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. Los resultados de la determinación del cambio de espesor máximo de la íntima y de la proporción de pacientes con vasculopatía del aloinjerto cardíaco (definida como un aumento del espesor máximo de la íntima de 0,5 mm como mínimo) se detallan en la Tabla 11.

Tabla 11 Variación de la media del espesor máximo de la íntima (mm) al mes 12 con respecto al inicio e incidencia de vasculopatía del aloinjerto según la presencia o ausencia de enfermedad del donante y el tratamiento (población con ecografías intravasculares – análisis efectuado a los 12 meses)

	Certican 1,5 mg N=88	MFM N=101	valor de p de la prueba de la t (Certican frente a MFM)
Variación de la media del espesor máximo de la íntima (mm) al mes 12 con respecto al inicio			
Media (± DE)	0,03 (0,05)	0,07 (0,11)	<0,001
Mediana (intervalo de valores)	0,02 (-0,12; 0,19)	0,03 (-0,15; 0,56)	
Vasculopatía del aloinjerto según la presencia o ausencia de enfermedad del donante y el tratamiento			
Presencia de 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 de la variación con respecto al inicio debe compararse con el grado de significación bilateral de 0,025.

n = número de pacientes con un acontecimiento de vasculopatía del aloinjerto en la categoría (presencia o ausencia) de enfermedad del donante; M = número total de pacientes dentro de esa categoría de enfermedad del donante.

Fuente: PT–Tabla 14.2–3.2a, PT–Tabla 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 MFM 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.

A lo largo del estudio A2310, la función renal, que se evaluó calculando la filtración glomerular con la fórmula de MDRD, revela una diferencia estadísticamente significativa de 5,5 ml/min/1,73 m² (IC del 97,5%: -10,9; -0,2) menor en el grupo tratado con 1,5 mg de everolimus al cabo de 12 meses.

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 comparación, como se había recomendado.

Por otra parte, la diferencia provino básicamente de una diferencia que surgió durante el mes posterior al trasplante cuando los pacientes se encontraban todavía en un estado hemodinámico inestable, lo cual pudo haber sido un factor de confusión en el análisis de la función renal. Posteriormente, la disminución de la FG media entre el mes 1 y el mes 12 fue

significativamente menor en el grupo del everolimus que en el grupo de comparación (-6,4 frente a -13,7 ml/min, $p=0,002$).

La proteinuria, expresada como el cociente de proteína/creatinina medido en muestras puntuales de orina, tendió a ser más elevada en los pacientes tratados con Certican. Se observaron valores subnefróticos en el 22% de los pacientes que recibieron Certican y en el 8,6% de los tratados con MFM. También se registraron valores nefróticos (0,8%) en dos pacientes de cada grupo terapéutico.

Las reacciones adversas observadas en el grupo que recibió 1,5 mg de everolimus del estudio A2310 concuerdan con las que figuran en la Tabla 1. Se notificó una menor frecuencia de virosis en los pacientes tratados con Certican debido a que en ese grupo hubo menos casos de infección por CMV que en el grupo del MFM (7,2% frente al 19,4%).

Trasplante hepático

En el estudio de fase III de trasplante hepático (H2304) realizado en pacientes adultos, se investigaron los efectos del tratamiento con tacrolimús (exposición reducida) y Certican (1,0 mg dos veces al día) en pacientes HCV⁺ y HCV⁻ en comparación con la exposición estándar al tacrolimús. La dosis inicial de Certican fue administrada unas 4 semanas después del trasplante. En el grupo de Certican + tacrolimús (exposición reducida), se ajustó la dosis de everolimus (Certican) para que su concentración sanguínea mínima se mantuviera en la cifra deseada de entre 3 y 8 ng/ml. En este grupo, la media de concentraciones mínimas de everolimus fue en todo momento de entre 3,4 y 6,3 ng/ml. Posteriormente se redujo la dosis de tacrolimús hasta alcanzar la concentración mínima deseada de entre 3 y 5 ng/ml durante 12 meses en el grupo de Certican + tacrolimús (exposición reducida).

El criterio principal de valoración del estudio fue comparar el porcentaje de falta de eficacia, definida como el criterio compuesto de rechazo agudo comprobado por biopsia y tratado y de pérdida del injerto o muerte con minimización temprana del tacrolimús facilitada por la introducción del tratamiento con Certican (que empezó a administrarse aproximadamente 4 semanas después del trasplante hepático), en comparación con la exposición estándar al tacrolimús, al cabo de 12 meses.

En general, el análisis efectuado a los 12 meses reveló que la incidencia del criterio compuesto (RACBt, pérdida del injerto o muerte) era menor (6,7%) en el grupo de Certican + tacrolimús (exposición reducida) que en el del tacrolimús (9,7%) (Tabla 12). La diferencia estimada entre ambos grupos fue de -3,0% (IC del 97,5%: -8,7% – 2,6%). El grupo de Certican + tacrolimús (exposición reducida) no fue inferior al del tacrolimús con respecto a los porcentajes de pérdida del injerto y de casos mortales, lo cual indica que no hay un mayor riesgo de mortalidad en esa población de pacientes. El porcentaje de rechazo agudo en el grupo de Certican + tacrolimús (exposición reducida) fue menor (3,7%), de forma estadísticamente significativa, que en el del tacrolimús (10,7%) (Tabla 13). Se obtuvieron resultados similares en pacientes HCV⁺ y HCV⁻.

Tabla 12 Estudio H2304: Comparación intergrupar de los porcentajes de incidencia (estimados por el método de Kaplan-Meier) de los criterios principales de eficacia (población IDT – análisis al mes 12)

Estadístico	EVR+ TAC red. n=245	TAC de comp. n=243
Número de acontecimientos indicativos de falta de eficacia (criterio compuesto de RACBt, pérdida del injerto o muerte) desde la aleatorización hasta el mes 12	16	23
Estimación KM del porcentaje de incidencia de la falta de eficacia (criterio compuesto de RACBt, pérdida del injerto o muerte) al mes 12	6,7%	9,7%
Diferencia entre las estimaciones KM (frente al grupo de comparación)	-3,0%	
IC (del 97,5%) de la diferencia	(-8,7%, 2,6%)	
Valor de <i>p</i> de la prueba de la Z (TAC en exposición reducida - grupo de comparación = 0) (prueba de ausencia de diferencia)	0,230	
Valor de <i>p</i> * de la prueba de la Z (TAC en exposición reducida - grupo de comparación ≥ 0,12) (prueba de ausencia de inferioridad)	<0,001	

1. RACBt = rechazo agudo comprobado por biopsia y tratado. Para determinar la presencia de un RACBt se usaron los resultados de la biopsia emitidos por el laboratorio del centro.

2. *El valor de *p* de la prueba de la Z de ausencia de inferioridad (margen de no inferioridad = 12%) corresponde a una prueba unilateral y se comparó con un nivel de significación estadística de 0,0125.

3. En la estimación por el método de Kaplan-Meier, el día de censura estadística para los pacientes sin acontecimientos es el último día de contacto.

Tabla 13 Estudio H2304: Comparación intergrupar de los porcentajes de incidencia de los criterios secundarios de eficacia (población IDT – análisis al mes 12)

Criterios de eficacia	EVR/TAC en exposición reducida N=245 n (%)	TAC de comparación N=243 n (%)	Diferencia de riesgo (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Pérdida del injerto*	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
Muerte*	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
RA	9 (3,7)	26 (10,7)	-7,0 (-11,6; -2,5)	0,0026
ARt	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
RACBt	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
RA subclínico*	1 (0,4)	5 (2,1)	-1,6 (-10,6; 7,3)	0,1216

1. RA = Rechazo agudo; RACB = rechazo agudo comprobado por biopsia; RACBt = rechazo agudo comprobado por biopsia y tratado. Para determinar la presencia de un RACB o un RACBt se usaron los resultados de la biopsia emitidos por el laboratorio del centro.

2. La pérdida de vista del paciente durante el seguimiento en el criterio compuesto de «pérdida del injerto, muerte o pérdida de vista del paciente durante el seguimiento» se define como un «paciente que no muere ni sufre la pérdida del injerto y cuyo último día de contacto es anterior al límite inferior del período de visita (o consulta) del mes 12».

3. * = Para esta variable se usó un intervalo de confianza exacto y una prueba exacta de Fisher bilateral. Para las demás se usó un intervalo de confianza asintótico y una prueba de ji al cuadrado de Pearson.

4. Todos los valores de *p* proceden de pruebas bilaterales con un nivel de significación de 0,05.

En la Tabla 14 se presenta una comparación intergrupal (entre los grupos de tratamiento) de la variación de la filtración glomerular calculada o FGc (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] desde el momento de la aleatorización (día 30) hasta el mes 12 en la población IDT. Al mes 12, la diferencia media corregida de FGc entre el grupo de Certican + tacrolimús en exposición reducida y el de comparación tratado con tacrolimús fue de 8,50 ml/min/1,73 m². (*p*<0,001; IC del 97,5%: 3,74–13,27). Durante todo el estudio y a los 12 meses se observó una mayor FGc en el grupo de EVR + TAC red. (80,9 ml/min/1,73 m²) que en el grupo de comparación que recibió TAC (70,3 ml/min/1,73m²).

Tabla 14 **Estudio H2304: Comparación intergrupal de la FGc (MDRD4) al mes 12 (población IDT – análisis al mes 12)**

Diferencia con respecto al grupo de comparación						
Tratamiento	N	Media estimada por mínimos cuadrados (DE)	Media minimocuadrática (DE)	IC del 97,5%	Valor de <i>p</i> (1)	Valor de <i>p</i> (2)
EVR+ TAC red.	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	<0,001	<0,001
TAC de comp.	243	-10,73 (1,54)				

1. Las medias minimocuadráticas, los intervalos de confianza del 97,5% y los valores de *p* proceden de un modelo de ANCOVA en el que los factores fueron el tratamiento y el estado de infección por el HCV (HCV+ o HCV-), y la covariable, la FGc inicial.

2. Reglas de imputación para los valores de FGc (MDRD4) faltantes al mes 12: 1) se usó el último valor disponible antes de la aleatorización en los pacientes que no disponían de valores de FGc después de la aleatorización; 2) se usó el valor mínimo, si el último valor se observó (registró) entre el momento de la aleatorización y el mes 6; o 3) se usó el valor mínimo entre el mes 6 y el mes 12, si el último valor se observó al mes 6 o después del mes 6; y 4) se usó el valor de 15 ml/min/1,73m², si el paciente estaba recibiendo diálisis después de la aleatorización.

3. Valor de *p* (1) Prueba de no inferioridad con un margen de ausencia de inferioridad = -6 ml/min/1,73m² y un grado de significación unilateral de 0,0125.

4. Valor de *p* (2) Prueba de superioridad con grados de significación bilaterales de 0,025.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

La toxicidad preclínica del everolimus se evaluó en ratones, ratas, cerdos de raza Minipig, monos y conejos. Los órganos más afectados fueron los del aparato reproductor masculino y femenino de varias especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de esperma en los epidídimos y atrofia uterina) y, sólo en la rata, los pulmones (aumento de macrófagos alveolares) y los ojos (opacidad en la línea de sutura anterior del cristalino). Se observaron anomalías renales mínimas en la rata (exacerbación de la lipofuscinosis del epitelio tubular en función de la edad) y el ratón (exacerbación de lesiones subyacentes). No hubo signos de nefrotoxicidad en los monos ni en los cerdos de raza Minipig.

El everolimus parecía exacerbar las enfermedades subyacentes de manifestación espontánea (miocarditis crónica en las ratas, infección por el virus Coxsackie en el plasma y el corazón de los monos, infestación coccidial en el tubo digestivo de los cerdos de raza Minipig, lesiones cutáneas en los ratones y los monos). Dichas anomalías se observaron generalmente cuando la exposición sistémica se situaba dentro o por encima del intervalo de exposiciones

terapéuticas, salvo las anomalías de las ratas, que ocurrieron con exposiciones inferiores a la exposición terapéutica debido a la elevada distribución hística.

La asociación de ciclosporina y everolimus aumentó la exposición sistémica al everolimus e incrementó la toxicidad. No se hallaron nuevos órganos afectados en la rata. En los monos se observó hemorragia y arteritis en varios órganos.

En un estudio de fecundidad en ratas macho, las dosis iguales o superiores a 0,5 mg/kg afectaron la morfología del testículo y las dosis de 5 mg/kg redujeron la motilidad de los espermatozoides, el número de cabezas de espermatozoides y las concentraciones plasmáticas de testosterona, lo cual provocó un menoscabo de la fecundidad masculina. Hubo signos de reversibilidad. El everolimus no alteró la fecundidad de las hembras, pero atravesó la placenta y fue tóxico para el fruto de la concepción. En las ratas, el everolimus causó toxicidad embrionaria y fetal con una exposición sistémica por debajo de la terapéutica, que causó mortalidad y una reducción del peso de los fetos. Con las dosis de 0,3 y 0,9 mg/kg se observó una mayor incidencia de anomalías y malformaciones óseas (p.ej., fisura del esternón). En los conejos, la toxicidad embrionaria se reflejó en un aumento de resorciones tardías.

Los estudios de genotoxicidad en los que se tuvieron en cuenta todos los criterios de valoración importantes no indicaron signos de actividad clastógena ni mutágena. La administración de everolimus a ratones y ratas durante un máximo de 2 años no reveló poder oncógeno alguno, incluso cuando se administraron las dosis más elevadas que eran 8,6 y 0,3 veces mayores que la exposición clínica estimada, respectivamente.

INCOMPATIBILIDADES

Comprimidos

No procede.

Comprimidos dispersables

La ciclosporina para microemulsión que se administra por vía nasogástrica debe administrarse antes que Certican. No se deben mezclar ambos productos.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Certican no debe usarse tras la fecha «EXP» indicada en el envase.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Comprimidos

Ninguna en especial.

Comprimidos dispersables

Administración en jeringuilla oral de 10 ml

Introduzca los comprimidos dispersables de Certican dentro de la jeringuilla. La cantidad máxima de Certican que puede disgregarse en una jeringuilla de 10 ml es de 1,25 mg. Añada agua hasta la marca de 5 ml. Espere 90 segundos mientras agita con suavidad. Después de la disgregación, vierta el contenido directamente en la boca. Enjuague la jeringuilla con 5 ml de agua y vuelva a verter su contenido en la boca. Beba adicionalmente entre 10 y 100 ml de agua o de jarabe diluido.

Administración en taza de plástico

Coloque los comprimidos dispersables de Certican dentro de una taza de plástico que contenga 25 ml de agua aproximadamente. La cantidad máxima de Certican que puede disgregarse en 25 ml de agua es de 1,5 mg. Deje reposar la taza unos 2 minutos hasta que los comprimidos se disgreguen y luego agite suavemente antes de beber. Enjuague la taza de inmediato con otros 25 ml de agua y beba todo.

Administración por sonda nasogástrica

Coloque los comprimidos dispersables de Certican dentro de un frasco de plástico para medicamentos que contenga 10 ml de agua; espere unos 90 segundos mientras agita con suavidad. Trasvase la disgregación a una jeringuilla e inyecte lentamente (por espacio de 40 segundos) en la sonda nasogástrica. Enjuague tres veces el frasco (y la jeringuilla) con 5 ml de agua e inyecte en la sonda. Finalmente, enjuague la sonda por dentro con unos 10 ml de agua. La sonda nasogástrica debe pinzarse por lo menos 30 minutos después de la administración de Certican.

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

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Marzo de 2013.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza